^{201}Thallium in der Myokard-Diagnostik: Untersuchungen über den Einfluss von Dipyridamol, Dobutamin und Ergometer-Belastung sowie der Untergrund-Subtraktion auf das ^{201}Tl-Myokard-Szintigramm

Manfred Seiderer

1979

Aus der Klinik und Poliklinik
für Radiologie der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. J. Lissner)

^{201}Thallium in der Myokard-Diagnostik: Untersuchungen über den Einfluss von Dipyridamol, Dobutamin und Ergometer-Belastung sowie der Untergrund-Subtraktion auf das ^{201}Tl-Myokard-Szintigramm

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Manfred Seiderer
aus München

1979

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. U. Büll
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. J. Lissner
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	18.12.1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

INHALTSVERZEICHNIS

		SEITE
1.	EINLEITUNG	1
2.	GRUNDLAGEN	3
2.1	NUKLEARMEDIZINISCHE METHODEN DER HERZ-DIAGNOSTIK	3
2.1.1	Röntgenologische Untersuchungsmethoden	3
2.1.1.1	Koronar-Angiographie	3
2.1.1.2	Ventrikulographie	4
2.1.2	Invasive nuklearmedizinische Untersuchungs-methoden	4
2.1.2.1	Mikrosphären	4
2.1.2.2	Xenon-Auswasch-Methode	5
2.1.3	Nichtinvasive nuklearmedizinische Untersu-chungsmethoden	5
2.1.3.1	EKG-gesteuerte Blood-Pool-Szintigraphie	5
2.1.3.2	Bolus-Sequenz-Szintigraphie	6
2.1.3.3	Positiv-Kontrast-Darstellung des akuten Myo-kardinfarktes	6
2.1.3.4	Positronen-Szintigraphie	7
2.1.3.5	Myokard-Szintigraphie	7
2.2	^{201}THALLIUM: HERSTELLUNG UND PHYSIKALISCHE DATEN	8
2.3	BIOKINETIK DES ^{201}THALLIUM	1o
2.4	ANREICHERUNG, SPEICHERUNG UND AUSSCHEIDUNG DES ^{201}THALLIUM	11
2.4.1	Extraktions-Fraktion des ^{201}Thallium aus dem Blut	11
2.4.2	Verteilung des ^{201}Thallium im Organismus	12
2.4.3	Elimination des ^{201}Thallium	13

		SEITE
2.5	^{201}THALLIUM-DARSTELLUNG DES HERZENS	15
2.5.1	Das normale ^{201}Thallium Myokard-Szintigramm	15
2.5.2	Koronararterienversorgung des Myokards	17
2.6	STRAHLENBELASTUNG DES ORGANISMUS DURCH ^{201}THALLIUM	22
2.7	PATIENTENGUT UND UNTERSUCHUNGSTECHNIK	23
2.8	MYOKARDIALE PHARMAZEUTIKUM- UND ERGOMETER-BELASTUNG	27
2.8.1	Ergometer-Belastung	27
2.8.2	Dipyridamol-Belastung	27
2.8.3	Dobutamin-Belastung	28
2.8.4	Pharmakologische Wirkung von Dipyridamol	28
2.8.5	Pharmakologische Wirkung von Dobutamin	29
3.	M E T H O D E N	31
3.1	ERSTELLUNG VON DIFFERENZBILDERN AUS DECKUNGSUNGLEICHEN AUFNAHMEN	31
3.1.1	Korrekturfaktoren zur Erzeugung deckungsgleicher Aufnahmen	31
3.1.2	Beschreibung des Fortran-Programmes zur Erzeugung von Differenzbildern	32
3.2	DARSTELLUNG REGIONALER VERÄNDERUNGEN DES SPEICHERUNGSMUSTERS DURCH DIFFERENZBILDER	37
3.3	APPROXIMATION DES KARDIALEN UNTERGRUNDES DURCH UNTERGRUND-SUBSTITUENTEN	43
3.3.1	Entwurf eines Verfahrens zur Beurteilung von Untergrund-Substituenten	45
3.3.1.1	Parakardialer Untergrund UG_r	46
3.3.1.2	Parakardialer Untergrund UG_b	47
3.3.1.3	Mediastinaler Untergrund UG_m	47
3.3.2	Theoretische Überlegungen zur Untergrund-Substitution	47

		SEITE
4.	E R G E B N I S S E	53
4.1	MAXIMALSPEICHERUNG UND ZÄHLRATENDICHTE DES LINKEN VENTRIKELS OHNE UND MIT UNTERGRUND-SUBTRAKTION	53
4.1.1	Intraindividuelle Quotienten der myokardialen ^{201}Thallium-Speicherung	54
4.1.1.1	Dipyridamol einzeitig	54
4.1.1.2	Dipyridamol zweizeitig	54
4.1.1.3	Dobutamin einzeitig	55
4.1.1.4	Dobutamin zweizeitig	55
4.1.1.5	Ergometer zweizeitig	56
4.1.2	Kollektivvergleich der absoluten myokardialen ^{201}Thallium-Speicherung	61
4.2	KORRELATION ZWISCHEN MAXIMALSPEICHERUNG UND ZÄHLRATENDICHTE	64
4.3	REGIONALE VERTEILUNG DER MAXIMALSPEICHERUNG DES LINKEN VENTRIKELS	66
4.4	NORMALWERTE DER REGIONALEN MINIMALSPEICHERUNG DES LINKEN VENTRIKELS	73
4.5	REGIONALE MINIMALSPEICHERUNG OHNE UND MIT UNTERGRUND-SUBTRAKTION	74
4.5.1	Dipyridamol einzeitig	76
4.5.2	Dipyridamol zweizeitig	77
4.5.2.1	Normal-Kollektiv	77
4.5.2.2	KHK-Kollektiv	8o
4.5.3	Dobutamin einzeitig	82
4.5.4	Dobutamin zweizeitig	83
4.5.5	Ergometer zweizeitig	85
4.6	VERHÄLTNIS DER EXTRAKARDIALEN UNTERGRUND-SUBSTITUENTEN ZUR MYOKARDIALEN MAXIMAL-SPEICHERUNG	86

		SEITE
4.7	VERÄNDERUNG DER MYOKARD-UNTERGRUND-QUOTIENTEN UNTER DEM EINFLUSS VON DIPYRIDAMOL, DOBUTAMIN UND ERGOMETER-BELASTUNG	88
4.8	DIFFERENZBILD-ANALYSE ZUR DARSTELLUNG REGIONALER VERÄNDERUNGEN DES SPEICHERUNGSMUSTERS	91
4.8.1	Dipyridamol einzeitig	93
4.8.2	Dipyridamol zweizeitig	93
4.8.3	Dobutamin einzeitig	95
4.8.4	Dobutamin zweizeitig	95
4.8.5	Ergometer zweizeitig	96
4.9	MYOKARDIALER UNTERGRUND UND UNTERGRUND-SUBSTITUENTEN	96
4.9.1	Ruhe-Normalkollektiv	98
4.9.2	Normalkollektiv unter Ergometer-Belastung	99
5.	D I S K U S S I O N	11o
5.1	Maximalspeicherung und Zählratendichte des linken Ventrikels ohne und mit Untergrund-Subtraktion	11o
5.2	Korrelation zwischen Maximalspeicherung und Zählratendichte	113
5.3	Regionale Verteilung der Maximalspeicherung	114
5.4	Regionale Minimalspeicherung ohne und mit Untergrund-Subtraktion	114
5.5	Verhältnis der extrakardialen Untergrund-Substituenten zur myokardialen Maximal-speicherung	116
5.6	Veränderung der Myokard-Untergrund-Quotienten unter dem Einfluss von Dipyridamol, Dobutamin und Ergometer-Belastung	117

		SEITE
5.7	Differenzbild-Analyse zur Darstellung regionaler Veränderungen des Speicherungsmusters	118
5.8	Myokardialer Untergrund und Untergrund-Substituenten	119
6.	A U S B L I C K	121
7.	Z U S A M M E N F A S S U N G	123
7.1	Einzeitige und zweizeitige Untersuchungen	123
7.2	Maximalspeicherung, Zählratendichte und parakardialer Untergrund	124
7.3	Korrelation zwischen Maximalspeicherung und Zählratendichte	125
7.4	Regionale Verteilung der Maximalspeicherung	125
7.5	Regionale Speicherungsminima	125
7.6	Bestimmung des parakardialen Untergrundes	126
7.7	Parakardialer Untergrund und Myokardspeicherung	126
7.8	Differenzbild-Analyse	127
7.9	Myokardiale Untergrund-Substituenten	127
8.	L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S	129

1. EINLEITUNG

Das Radionuklid ^{201}Tl wurde im Jahre 1974 erstmals durch Wackers et al. (95) zur Darstellung des menschlichen Herzens verwendet. Seither sind eine Reihe der Faktoren beschrieben worden, welche die Anreicherung des ^{201}Tl im Myokard bestimmen, insbesondere die Abhängigkeit der Myokardspeicherung von Ventrikelmasse, Myokardperfusion und Sauerstoffverbrauch (86, 87).

Die Entwicklung quantitativer Techniken zur Analyse der ^{201}Tl-Szintigramme (Szintimetrie) hat es ermöglicht durch die Erstellung von Normalwerten und Vertrauensbereichen die ^{201}Tl-Szintigraphie zu einem quantitativen Messverfahren aufzuwerten. Heute wird die ^{201}Tl-Szintigraphie vor allem zum Nachweis ischämischer und narbiger Myokardbezirke verwendet. Desweiteren gestattet sie die Bestimmung von Ausdehnung und Lokalisation dieser Defekte.

Als nichtinvasives Verfahren erscheint der Einsatz der ^{201}Tl-Szintigraphie vor der Durchführung einer Koronarangiographie indiziert, zumal durch dieses Verfahren über die Möglichkeiten der Koronarangiographie hinaus Aussagen über die Vitalität des Myokards möglich sind.

Die vorliegende Arbeit untersucht zwei Problemkreise der ^{201}Tl-Myokard-Szintigraphie: zum einen den Einfluss der myokardialen Untergrund-Überlagerung auf Qualität und Informationsgehalt der ^{201}Tl-Szintigramme, zum anderen die Veränderung der ^{201}Tl-Szintigramme unter dem Einfluss von Pharmazeutika (Dipyridamol, Dobutamin) und von Ergometer-Belastung relativ zu den Verhältnissen unter Ruhebedingungen.

Für den Problemkreis der myokardialen Untergrund-Überlagerung wird untersucht inwieweit dieser Zählratenbeitrag, der beim Menschen einer experimentellen Bestimmung nicht zugänglich ist, durch Untergrund-Substituenten aus extrakardialen Regionen approximiert werden kann. Insbesondere wird der Frage nachgegangen, inwieweit durch Untergrund-Subtraktion eine Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft der aus den Szitigrammen abgeleiteten Parameter resultiert.

Ferner wird überprüft, ob durch die Erstellung von intraindividuellen Differenzbildern eine Elimination des Untergrundanteiles bei gleichzeitiger Darstellung von Veränderungen des

Speicherungsmusters durch den Einfluss von Dipyridamol, Dobutamin und Ergometer-Belastung relativ zum Speicherungsverhalten unter Ruhebedingungen möglich ist.

Diese Untersuchungen versuchen darüberhinaus zu klären, inwieweit Veränderungen des myokardialen Speicherungsverhaltens relativ zu Ruhebedingungen auftreten und ob diese Veränderungen mit einer zusätzlichen diagnostischen Aussagekraft verbunden sind.

Die Untersuchungen mit Dipyridamol und Dobutamin wurden sowohl als einzeitige als auch als zweizeitige Versuchsreihen durchgeführt. Bei der einzeitigen Versuchsreihe wurde nach Applikation des ^{201}Tl und der Aufzeichnung des Ruhe-Szintigrammes das Pharmazeutikum verabreicht um eine Umverteilung der ^{201}Tl-Ionen (Redistribution) zu erreichen, welche durch ein zweites Szintigramm dokumentiert wurde.

Bei der zweizeitigen Untersuchung wurde das myokardiale Speicherungsverhalten in zwei zeitlich getrennten Versuchsreihen mit zweimaliger Applikation von ^{201}Tl jeweils für Ruhe als auch unter Pharmazeutikum-Einfluss bestimmt.

Mit diesen Versuchen soll geprüft werden ob durch die einzeitige Versuchsserie, die im Vergleich mit der zweizeitigen Versuchsserie wesentliche Vorteile bezüglich Zeitaufwand und Strahlenbelastung aufweist, Veränderungen des Speicherungsverhaltens in gleicher Weise nachgewiesen werden können.

Die für einige Versuchsgruppen relativ geringe Anzahl von Versuchspersonen ist dadurch bedingt, dass alle an dieser Studie beteiligten Patienten umfangreichen invasiven Voruntersuchungen unterzogen worden sind. Da diese nur bei gegebener klinischer Indikation für den Patienten zumutbar sind, wurde bei der Patientenauswahl auf das Krankengut einer Klinik zurückgegriffen, die diese Untersuchungen routinemässig durchführt (1. Medizinische Klinik, Klinikum Grosshadern München, Prof. Dr. G. Riecker).

2. GRUNDLAGEN

2.1 NUKLEARMEDIZINISCHE METHODEN DER HERZDIAGNOSTIK

Zur Diagnostik von Krankheiten des Herzens stehen eine Reihe von Verfahren zur Verfügung, die es gestatten, ein Abbild der anatomischen Struktur des Herzens, dessen Untereinheiten bzw. deren Funktion darzustellen. Diese Verfahren bedienen sich vorwiegend der Grundlagen der Röntgen-, der Nuklear-, sowie der Ultraschall-Diagnostik.

Insbesondere die Entwicklung nuklearmedizinischer Techniken hat in den letzten Jahren einen grossen Aufschwung genommen. Dabei hat sich das Interesse besonders den nicht invasiven Methoden zugewandt, die es erlauben, risikoarme, ambulante und somit kostensparende Untersuchungen durchzuführen, eine Voraussetzung für die auf breiter Indikationsgrundlage stehende frühzeitige Erfassung kardialer Erkrankungen.

Im folgenden wird ein kurzer Abriss über die Leistungsfähigkeit und die Anwendungsbereiche der zur Verfügung stehenden nuklearmedizinischen Methoden der Herzdiagnostik einschliesslich der Myokarsszintigraphie gegeben.

Die für vergleichende Untersuchungen im allgemeinen angewandten röntgenologischen Verfahren der Koronarangiographie und der Ventrikulographie werden ebenfalls kurz vorgestellt.

2.1.1 Röntgenologische Untersuchungsmethoden

2.1.1.1 Koronarangiographie

Dieses Verfahren, das in den letzten beiden Jahrzehnten entwickelt wurde, erlaubt, Läsionen der grösseren Koronararterien naturgetreu darzustellen (18). Aus diesem Grunde ist die Koronarangiographie als Voruntersuchung vor Koronar-Bypass-Operationen unentbehrlich geworden. Kollateralen bis zu einem minimalen Durchmesser von 0,1 mm können dargestellt werden (99).

Eine zuverlässige Beurteilung der funktionellen Auswirkungen koronarer Läsionen ist mit diesem Verfahren jedoch nicht möglich. Die Gründe hierfür sind vielfältig. So richtet sich im allgemeinen der myokardiale Blutfluss nach den Faktoren welche die Herzarbeit charakterisieren. Diese sind Herzfrequenz, Kontraktilität und Wandspannung. Es gibt jedoch Situationen, in denen der myokardiale Blutfluss, bedingt durch hohen Sauerstoffverbrauch und kurze Diastolendauer, besonders im endokardialen Myokard nicht ausreichend ist, so dass selbst bei intakten Koronararterien ischämische Symptome auftreten.

Ein weiteres Problem ergibt sich aus der Autoregulation des myokardialen Blutflusses. Der Druckabfall an Stenosen kann so gross sein, dass die vasodilatatorische Reserve der präkapillaren Strombahn überschritten wird und somit eine Sauerstoff-Mangelversorgung resultiert. Eine Abschätzung des Druckgradienten einer Stenose ist durch die Koronarangiographie nicht möglich. Auch bei der Versorgung von poststenotischen Arterienabschnitten durch Kollateralen treten Phänomene auf, die mit der Koronarangiographie nicht nachgewiesen werden können.

2.1.1.2 Ventrikulographie

Dieses Untersuchungsverfahren kann ohne wesentliche zusätzliche Belastung des Patienten mit dem vorhergehenden kombiniert werden und liefert Informationen über das Kontraktionsmuster des linksventrikulären Myokards. Normo-, Hypo-, Dys- und Akinesie können gegeneinander abgegrenzt werden. Eine zuverlässige Aussage über die Vitalität des Myokards kann mit diesem Verfahren nicht getroffen werden (29, 30).

2.1.2 Invasive nuklearmedizinische Untersuchungsmethoden

2.1.2.1 Mikrosphären

Aggregiertes Serum-Albumin markiert mit ^{131}J oder ^{99m}Tc wird selektiv in die Koronararterien injiziert. Aufgrund des

geringen Partikeldurchmessers der Mikrosphären (ca. 2o µm) besteht die Möglichkeit diagnostisch weiter in die koronare Endstrombahn vorzudringen (präkapillare Breiche), als dies mit Hilfe der Koronarangiographie möglich ist (99). Die Verteilung der Partikel im Myokard nach Mikroembolisation etwa jeder 1o ooo. Kapillare ergibt ein Abbild der Perfusionsverhältnisse des Myokards, d.h. der Dichte des kapillaren Strombettes sowie des Versorgungsgebietes der betreffenden Koronararterien (29, 31).

Kaihara et al. (48) zeigten durch Tierexperimente, dass bei der Injektion von Mikrosphären einheitlicher Grösse am Anfang der Aorta, eine unvollständige Vermischung mit dem Blut eintritt, so dass Artefakte in der Verteilung der Mikrosphären unvermeidlich erscheinen.

2.1.2.2 Xenon-Auswasch-Methode

Dieses Verfahren erlaubt eine quantitative Aussage über den regionalen myokardialen Blutfluss (18, 19, 21, 6o, 76). Zu diesem Zweck wird ^{133}Xe selektiv in eine Koronararterie injiziert. Mit Hilfe einer Gamma-Kamera wird der zeitliche Verlauf der Auswaschung des Xenon-Gases über verschiedenen 'Regions of interest' verfolgt. Durch monoexponentielle Analyse des Anfangsteiles der Auswaschfunktion wird der myokardiale Blutfluss errechnet (58). Die so ermittelten Werte zeigen gute Übereinstimmung mit den mittels eines Durchflussmessers in der Koronararterie gewonnenen.

2.1.3 Nichtinvasive nuklearmedizinische Untersuchungsmethoden

2.1.3.1 EKG-gesteuerte Blood-Pool-Szintigraphie

Zur Darstellung der Herzbinnenräume verwendet man intravenös verabreichtes ^{99m}Tc-markiertes Human-Serumalbumin, welches die Blutbahn während der Dauer der Untersuchung nicht verlässt und nur langsam abgebaut wird. Nach einer Mischungsphase von wenigen Minuten weist das zirkulierende Blutvolumen eine homogene spezifische Radioaktivität auf, die es erlaubt, grosse

Gefässe inklusive der Herzbinnenräume szintigraphisch darzustellen. Durch EKG-Steuerung gelingt es, Bilder der gewünschten Aktionsphasen des Herzens, insbesondere also enddiastolische, sowie endsystolische Phase darzustellen (75, 98). Durch das Aufsummieren von Aufnahmen der gleichen Aktionsphase des Herzens über mehrere Minuten können Bilder mit guter Zählratenstatistik gewonnen werden. Aufnahmen in mehreren Ebenen ohne Reinjektion sind möglich. Das Verfahren erlaubt die Bestimmung des Ventrikel-Volumens in verschiedenen Aktionsphasen, die Bestimmung der Auswurf-Fraktion und den Nachweis von Anomalien der Wandbewegung (71).

2.1.3.2 Bolus-Sequenz-Szintigraphie

Ähnliche Ergebnisse liefert ein Verfahren, bei dem nach intravenöser Applikation eines radioaktiven Bolus der erste Durchlauf der Radioaktivität durch die Herzkammern mit einer Gamma-Kamera als schnelle Sequenz-Szintigraphie aufgezeichnet wird (1, 16). Zusätzlich zu den oben beschriebenen Informationen können Aussagen über die Auswurfgeschwindigkeit, das Lungen-Blutvolumen und die Lungen-Durchblutungszeit gemacht werden.

2.1.3.3 Positiv-Kontrast-Darstellung des akuten Myokardinfarktes

Dieses Verfahren bedient sich der Erfahrung, dass sich Substanzen wie ^{99m}Tc-markiertes Pyrophosphat, welches auch zur szintigraphischen Darstellung des Knochens verwendet wird, im Gebiet eines akuten Infarktes in den überwiegend irreversibel geschädigten Zellen anreichern (7, 18). Transmurale Infarkte mit einem Alter zwischen einem Tag und einer Woche können mit einer Treffsicherheit bis zu 90 % nachgewiesen werden (1). Die Grösse des Infarktes kann durch Planimetrie bestimmt werden.

2.1.3.4 Positronen-Szintigraphie

Diese noch in den Anfängen stehende Methode könnte in Zukunft einen Fortschritt gegenüber den bisher gebräuchlichen nuklearmedizinischen Verfahren bringen. Insbesondere ist es mit Hilfe der Positronen-Szintigraphie möglich, ähnlich der Transmissions-Computer-Tomographie Schichten einer anatomischen Struktur zusammen mit physiologischen Parametern darzustellen.

Die Grundlage des Verfahrens bildet die Verwendung von Positronen emittierenden Substanzen. Die Sekundärreaktion des Positron mit einem Elektron führt in der Reaktion $e^+ + e^- \longrightarrow 2\gamma$ zur Zerstrahlung dieser Partikel und gemäss der Einsteinschen Masse-Energie-Relation $E = m \cdot c^2$ zur Erzeugung von zwei Gammaquanten (Paarvernichtungs-Strahlung) mit einer Energie von je 511 KeV. Diese Photonen werden aufgrund der Impulserhaltung mit einem Winkel von 180^o zueinander ausgesandt. Mit Hilfe von ringförmig angeordneten Detektoren (9o) lässt sich durch Koinzidenzschaltung der Emissionsort des Positrons berechnen.

Ein besonderer Vorteil der Positronen-Szintigraphie besteht darin, dass Strukturen sichtbar gemacht werden können, welche mit den bisher gebräuchlichen nuklearmedizinischen Methoden nicht erfasst werden können. Dies wird durch ein hohes und weitgehend tiefenunabhängiges Auflösungsvermögen und durch die Elimination von überlagernden Strukturen erreicht. Die Anwendung der Positronen-Szintigraphie für die Darstellung des Herzens befindet sich jedoch noch im Versuchsstadium (11, 33, 7o, 1oo).

2.1.3.5 Myokard-Szintigraphie

Dieses Verfahren basiert auf der Tatsache, dass bestimmte Metall-Ionen und andere Substanzen sich nach intravenöser Applikation im vitalen Myokard anreichern. Da das Einschleusen in die Zelle einen stoffwechselaktiven Vorgang darstellt, ist die Anreicherung in minderperfundiertem, nekrotischem und infarziertem Myokard deutlich reduziert. Auf diese Weise gelingt es, ischämische Bezirke und Narbengewebe von gesundem Myokard abzugrenzen.

Für die Myokarddarstellung wurden bisher verwendet: ^{43}K, ^{81}Rb, ^{86}Rb, ^{129}Cs, ^{131}Cs, ^{134m}Cs, ^{201}Tl, markierte Fettsäuren, sowie markierte Aminosäuren u.a. (32, 53, 67, 72, 97). Die Myokarddarstellung beschränkt sich aufgrund der myokardialen Massenverhältnisse in der Regel auf den linken Ventrikel. Durch Applikation des Radiopharmazeutikums nach Ergometer-Belastung oder nach Verabreichung geeigneter Pharmazeutika gelingt es, Defekte der Myokardfunktion gegenüber Ruhebedingungen deutlicher zur Darstellung zu bringen (3, 4, 5, 15, 25, 27, 37, 38, 39, 42, 44, 52, 58, 63, 91, 93, 98).

Die Anwendung spezieller Kollimatoren in Verbindung mit einer rechnergesteuerten Bildrekonstruktion ermöglicht die tomographische Darstellung einzelner Myokardschichten (94).

2.2 ^{201}THALLIUM: HERSTELLUNG UND PHYSIKALISCHE DATEN

Von den mehr als 20 instabilen Isotopen des Thallium (Tl) ist aufgrund der biologisch relevanten Daten (Halbwertszeit: $T_{1/2}$, Gamma-Energie: E_γ) lediglich das Isotop ^{201}Tl für die nuklearmedizinische Anwendung geeignet.

Die Herstellung dieses Isotopes erfolgt durch Zyklotronbestrahlung eines Tl-Targets natürlicher Isotopenzusammensetzung (29,5 % ^{203}Tl) mit Protonen (Reinheitsgrad des Target: 99,999 %). Die Resonanzfrequenz der zugrundeliegenden Kernreaktion (p,3n) liegt bei 31 MeV (51).

$$^{203}_{81}Tl \xrightarrow{(p,3n)} {}^{201}_{82}Pb \xrightarrow{9,4\ h} {}^{201}_{81}Tl$$

Das als instabiles Zwischenprodukt entstehende ^{201}Pb zerfällt mit einer Halbwertszeit von 9,4 h zu ^{201}Tl. Zur Herstellung von trägerfreiem ^{201}Tl wird das Bestrahlungsprodukt ^{201}Pb nach geeigneter chemischer Vorbehandlung durch Ionenaustauschchromatographie vom Tl-Targetmaterial getrennt. Nach dem

Zerfall des ^{201}Pb zu ^{201}Tl wird das Tl durch nochmalige Ionenaustauschchromatographie abgetrennt. Die spezifische Radioaktivität des trägerfrei gewonnenen ^{201}Tl beträgt ca. 500 mCi/mg. Somit beträgt die Menge des inkorporierten Tl bei Applikation von 1 mCi ^{201}Tl nur $2 \cdot 10^{-6}$ g. Diese Tl-Menge liegt um den Faktor 10^{+5} unter der toxischen Dosis.

Die Verunreinigung des ^{201}Tl durch ^{200}Tl und ^{202}Tl beträgt weniger als 1 % bzw. 0,5 % ($T_{1/2}$ ^{200}Tl: 1,04 d, $T_{1/2}$ ^{202}Tl: 12,2 d). Die aus dem Abtrennungsprozess verbleibenden chemischen Verunreinigungen betragen weniger als $5 \cdot 10^{-6}$ g/ml für Kupfer und Eisen. Die Verunreinigung an Träger-Tl ist geringer als $2 \cdot 10^{-6}$ g/ml (74). Die Injektionslösung ist isotonisiert und filtrationssterilisiert.

^{201}Tl zerfällt mit einer Halbwertszeit von 73 Stunden durch K-Elektronen-Einfang zu ^{201}Hg unter Aussendung von Gamma-Quanten der Energien 135 KeV und 167 KeV.

$$^{201}_{81}Tl \xrightarrow{73\ h} {}^{201}_{80}Hg$$

Die Auffüllung der K-Schale liefert eine charakteristische Röntgenstrahlung mit einer maximalen Energie von 82 KeV. Der Anteil der 135 KeV und 167 KeV Strahlung an der Gesamtstrahlenausbeute beträgt ca. 10-14 %. Um die Untersuchungszeiten so kurz wie möglich zu halten, bietet sich für die ^{201}Tl-Szintigraphie die Verwendung der Röntgenlinien an, die neben der hohen Strahlenausbeute noch den Vorzug bieten, dass hochauflösende Kollimatoren für niedrige Energien verwendet werden können. Eine gewisse Beeinträchtigung der Aufnahmequalität ist durch die im Kollimator verursachte Streustrahlung durch hochenergetische Quanten aus Verunreinigungen an ^{200}Tl und ^{202}Tl gegeben. Durch das rasche Abklingen der ^{200}Tl-Radioaktivität ($T_{1/2}$: 1,04 d) und den niedrigen Gehalt an Verunreinigungen hält sich dieser Einfluss jedoch in Grenzen.

2.3 BIOKINETIK DES ^{2o1}THALLIUM

Die bisherigen Versuche radioaktive Tracer zur Darstellung des myokardialen Funktionszustandes in die Zelle einzuschleusen wurden überwiegend mit Ionen aus der Gruppe der Alkalimetalle (^{43}K, ^{81}Rb, ^{129}Cs, ^{131}Cs) durchgeführt (32, 53, 67, 77). ^{2o1}Tl gehört der Gruppe IIIa des periodischen Systems der Elemente an und besitzt die Elektronenkonfiguration $6s^2 6p^1$ (Alkalimetalle: ns^1). Diese Elektronenkonfiguration ist verantwortlich für die Fähigkeit des Tl zur Bindung von Anionen und zur Bildung von Komplexen, was von ausschlaggebender Bedeutung für die Besetzung der Bindungsstelle der Na-K-ATPase anzusehen ist. Die Affinität des Tl zu diesem Enzym ist ca. zehnmal so hoch wie für Kalium (K) (2o, 22, 84).

Im Gegensatz zur Beweglichkeit von Ionen in Lösung, welche durch den Radius der Ionen mit Hydrathülle bestimmt wird, ist für die Permeation von Ionen durch Membranen der Kristall-Radius massgebend (34, 68). Daher wird die biochemische Substituierbarkeit des K durch Tl durch den annähernd gleichen Kristall-Ionenradius begünstigt (K^+: o,133 nm, Tl^+: o,147 nm).

Aufgrund des Transportsystems der Na-K-ATPase wird das Tl-Ion bei ausreichendem Substratangebot aktiv in die Zelle eingeschleust (5o). Diese Substitution des K durch Tl ist nur bei sehr geringen Tl-Konzentrationen möglich. Der Efflux von Tl aus der Zelle ist geringer als der für K (2o, 34, 68). Da der Betrieb der Na-K-Pumpe einen energiefordernden Prozess darstellt, ist die Anreicherung von Tl eine Stoffwechselleistung der Zelle, die an eine ausreichende Versorgung mit Substrat und Sauerstoff gebunden ist. Eine Tl-Anreicherung findet somit nur in vitalen Zellen statt.

Gegenüber hypoxämischen Zuständen ist die Na-K-Pumpe sehr resistent, was sich in einer raschen Erholung der Pumpfunktion nach temporärer Substrat-Mangelversorgung zeigt (83). Dieses Verhalten ist von grundlegender Bedeutung für die Myokard-Szintigraphie, in der der vermindert speichernde Bezirk als Ausdruck fehlender Vitalität des Myokards (Nekrose, Infarkt, Narbe) oder als Mangelversorgung vitaler Zellen an Substrat interpretiert wird. Das ^{2o1}Tl-Szintigramm spiegelt also auch ein Bild der Stoffwechsellage der Myokardzellen wider (12, 13, 14).

2.4 ANREICHERUNG, SPEICHERUNG UND AUSSCHEIDUNG DES ^{201}THALLIUM

Die Verteilung von ^{201}Tl im Organismus von Tieren und im Menschen wurde von einer Reihe von Autoren untersucht (2, 8, 29, 4o, 55, 67, 78, 88, 97). Die wichtigsten Ergebnisse dieser Untersuchungen sollen im folgenden dargestellt werden.

2.4.1 Extraktions-Fraktion des ^{201}Thallium aus dem Blut

Der frühe Teil der biexponentiellen Halbwertszeit des ^{201}Tl im Blut von Hunden beträgt ca. 3 Minuten (67). Diese Tatsache weist auf eine hohe Blut-Clearence-Rate des ^{201}Tl hin.

Weich et al. (1o1) haben versucht, mittels einer Dual-Tracer-Methode den Wert der myokardialen Extraktions-Fraktion des ^{201}Tl an Hunden zu objektivieren. Unter Ruhebedingungen erhielten sie einen Wert von 88 $\pm$ 2 %. Bei einer Erhöhung des myokardialen Blutflusses (MBF) auf das fünffache der Ruhedurchblutung durch Adenosin-Applikation fiel die Extraktions-Fraktion exponentiell auf 58 % ab. Bei einer Erhöhung des MBF durch Ergometer-Belastung trat kein Abfall der Extraktions-Fraktion auf. Der hierfür gemessene Wert betrug 87 %. Auch bei einer Senkung des Sauerstoffverbrauches und damit der Herzarbeit durch Propanolol blieb die Extraktions-Fraktion bei 88 %.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich ableiten, dass der Wert der Extraktions-Fraktion konstant bleibt, solange der MBF in adäquater Weise mit dem Sauerstoffverbrauch des Myokards einhergeht. Dagegen fällt die Extraktions-Fraktion bei überadäquater Perfusion (Luxusperfusion) des Myokards logarithmisch ab, ein Hinweis darauf, dass die Funktion der Na-K-Pumpe am Substratbedarf orientiert ist (1o3).

Wackers et al. (96) ermittelten für die Extraktions-Fraktion der Hunde-Niere einen Wert von 81 $\pm$ 5 %. Der über 3o Sekunden weitgehend konstante Wert der Extraktions-Fraktion lässt auf eine geringe Rückdiffusionsrate des ^{201}Tl schliessen. Weich et al. (1o3) zeigten überdies, dass die Extraktions-Fraktion unter Hypoxie absinkt. Die Ursache hierfür liegt in der mangelnden Substratversorgung der Na-K-Pumpe unter Hypoxie.

Für einen hohen Wert der Extraktions-Fraktion spricht auch der Befund, dass bei der intravenösen Applikation eines radioaktiven Bolus an der oberen Extremität, dieser beim Erscheinen der Radioaktivität in den Beinen nicht mehr nachgewiesen werden kann (23). Dies zeigt, dass der grösste Teil der ^{201}Tl-Radioaktivität während der ersten Passage durch das Kreislaufsystem in die Organe eliminiert wird.

2.4.2 Verteilung des ^{201}Thallium im Organismus

Von allen Organen weisen Herz, Leber und Niere die höchste ^{201}Tl-Anreicherung auf. Nishiyama et al. (67) ermittelten die Anreicherung des ^{201}Tl in verschiedenen Organen von Hunden. Die Ergebnisse für die Zeit 10 Minuten nach ^{201}Tl-Applikation sind in Tabelle 1 dargestellt. Auffallend ist eine hohe Leber-Radioaktivität, welche die gleiche Intensität erreicht wie die Anreicherung im Herzen (Maximalspeicherung). Die Radioaktivität über der Lunge erreicht etwa die Hälfte der Herz-Radioaktivität (37, 39, 40). Da ein nicht geringer Teil des ^{201}Tl als Untergrund der Herz-Radioaktivität überlagert ist, ist der Kontrast des Myokards zum Untergrund relativ gering.

Das zeitliche Verhalten der ^{201}Tl-Radioaktivität bei Hunden ist für das Myokard und die benachbarte Lunge in Tabelle 2 dargestellt (67). Die maximale Anreicherung wird ca. 5 Minuten nach ^{201}Tl-Applikation erreicht. Sie dient als Referenzwert und ist 100 % gesetzt.

Geht man von einem Beginn der Aufnahmen des Myokards 10 Minuten nach ^{201}Tl-Applikation aus und setzt diese Zählraten 100 %, so beträgt die Radioaktivität über dem Herzen nach einer Stunde noch 90 % und über der Lunge 85 %. Der zeitliche Verlauf der Herz-Lungen-Quotienten zeigt, dass die Beeinflussung der Aufnahmen durch die zeitlich unterschiedlichen Organ-Clearence-Raten nicht ins Gewicht fällt. Da eine Untersuchung in mehreren Projektionen bequem in einer Stunde abgewickelt werden kann, sind die Szintigramme in guter Näherung ohne Korrektur miteinander vergleichbar. Untersuchungen am Menschen durch Glen et al. (40) haben bezüglich des zeitlichen Radioaktivitätsverlaufes

vergleichbare Ergebnisse erbracht.

Bradley-Moore et al. (8) ermittelten durch direkte in vitro Organmessung an Ziegen für Myokard und Niere eine Kumulation von 3,65 % bzw. 3,4o % der applizierten Radioaktivität (1o Minuten p.i. ^{2o1}Tl). Zu qualitativ gleichen Ergebnissen kamen auch eine Reihe weiterer Autoren (55, 67, 78, 88).

Die Konzentration von ^{2o1}Tl im Blut beim Menschen beträgt im Gleichgewicht ca. 5 % der Konzentration im Myokard (29). 15 Minuten nach ^{2o1}Tl-Applikation enthält der Liter Blut ca. 1 % der applizierten Radioaktivität (78). Die Organe im Unterbauch und im Becken nehmen ca. 4o % der applizierten Radioaktivität auf (2).

Die Elimination des ^{2o1}Tl aus dem Blut verläuft sehr schnell. 5 Minuten nach Applikation ist der Blutspiegel auf die Hälfte des Ausgangswertes abgesunken.

Wie schon erwähnt, speichert das Myokard des Menschen nur ca. 3-4 % der applizierten ^{2o1}Tl-Radioaktivität. Auf den Aufnahmen mit der Gamma-Kamera sind deshalb in anderen Organen ^{2o1}Tl-Anreicherungen zu erkennen. Das Ausmass dieser Anreicherungen ist jedoch recht unterschiedlich. Konstant sichtbar sind Anreicherungen kaudal der Myokard-Ebene. Diese betreffen Leber, Milz, Colon, Niere und Diaphragma. Der Magen kommt in der Regel nicht zur Darstellung. Durch den geringen ^{2o1}Tl-Spiegel des Blutes kann die Radioaktivität der grossen Gefässe und der Herzhöhlen vernachlässigt werden.

Bei Aufnahmen unter Ergometer-Belastung tritt aufgrund der veränderten Durchblutungsverhältnisse eine veränderte ^{2o1}Tl-Verteilung auf. Die Hauptmerkmale sind eine geringe Zunahme der Myokardspeicherung, eine deutliche Reduktion der Lungenspeicherung sowie eine starke Abnahme der Speicherung in Verdauungstrakt und Leber, sowie eine massive Mehrspeicherung der belasteten Muskulatur. Nach Büll et al. (15) steigt die ^{2o1}Tl-Speicherung des Oberschenkels um den Faktor fünf.

2.4.3 Elimination des ^{2o1}Thallium

Die Elimination des ^{2o1}Tl aus dem menschlichen Organismus

weist folgende Merkmale auf. 4 % der Radioaktivität werden in den ersten 24 Stunden über den Urin abgegeben (3,6-6,5 %) (78). Innerhalb der ersten 4 Tage werden insgesamt 18 % ausgeschieden, davon 12 % über die Nieren und 6 % über den Darm (78).

Der langsame Teil des biexponentiellen Abfalles der Blut-Radioaktivität des ^{201}Tl hat eine biologische Halbwertszeit von 74 Stunden. Die Urinkonzentration beträgt dabei etwa das zehnfache der Blutkonzentration. Atkins et al. (2) fanden bei einer biologischen Halbwertszeit des ^{201}Tl von ca. 10 Tagen (Ganzkörper) eine effektive Halbwertszeit von 57 Stunden ($T_{1/2\ phys}$: 73 h).

Aufgrund dieser Daten scheint ein minimaler Abstand zu einer Zweituntersuchung von etwa einer Woche gerechtfertigt. Büll et al. (15) fanden eine Woche nach ^{201}Tl-Applikation eine myokardiale Rest-Radioaktivität von 5 %.

	Prozent:
Herz:	99 ± 0,6
Leber:	102 ± 12,3
Lunge:	53 ± 3,5
Unterbauch:	66 ± 10,8
Blut:	13 ± 2,5

Tab. 1: Prozentwerte der ^{201}Tl-Radioaktivität 10 Minuten p.i. ^{201}Tl (myokardiale Maximalspeicherung nach 30 Sekunden: 100 %). (Nishiyama et al. (67))

Minuten:	0,5	5	10	15	20	30	60	90	120
Herz:	129	100	99	99	98	95	89	81	77
Lunge:	108	56	53	53	51	49	45	40	38
Herz/Lunge:	1,19	1,79	1,87	1,87	1,92	1,94	1,98	2,03	1,89

Tab. 2: Zeitlicher Verlauf der ^{201}Tl-Radioaktivität p.i. ^{201}Tl von Myokard und Lunge, sowie des Myokard-Lungen-Quotienten (myokardiale Maximalspeicherung 5 Minuten p.i. ^{201}Tl: 100 %).
(Nishiyama et al. (67))

2.5 ^{201}THALLIUM-DARSTELLUNG DES HERZENS

2.5.1 Das normale ^{201}Thallium-Myokard-Szintigramm

Die szintigraphische Darstellung des Myokards, welche unter physiologischen Bedingungen auf die Darstellung des linken Ventrikels (LV) beschränkt ist, erfordert Ableitungen in mehreren Projektionsebenen um die verschiedenen Wandabschnitte sichtbar zu machen. In Tabelle 3 ist aufgeführt, welche anatomischen Wandabschnitte des LV in den jeweiligen Projektionen randständig zur Darstellung kommen. Abbildung 2 zeigt im Schnittbild die Lage des Strahlenganges der untersuchten Projektionen und Abbildung 1 zeigt schematisch das szintigraphische Abbild des LV in den jeweiligen Projektionen, sowie die Bezeichnung der sichtbaren Wandabschnitte.

Für alle Projektionen gilt, dass das zentrale Speicherungs-Minimum dem Binnenraum des LV entspricht. Dieses Minimum entsteht dadurch, dass die dem Kollimator parallel liegenden Strukturen des Myokards in einer geringeren Tiefenausdehnung ^{201}Tl-speicherndes Myokard enthalten als die zum Kollimator senkrecht stehenden Strukturen und deshalb eine geringere Anzahl von Impulsen aussenden.

Die Szintigramme vermitteln ein gutes Abbild von der Grösse des LV. Dies gilt trotz der Tatsache, dass das szintigraphische Bild ein Abstraktum darstellt, welches durch die zeitliche Integration über alle Bewegungsphasen des Myokards während der Herzaktion entsteht (25). Mc Kusick et al. (62) und Hamilton et al. (41) konnten nachweisen, dass in EKG-gesteuerten Myokard-Szintigrammen, die nur die langsame Phase der diastolischen Füllung erfassen, keine Verbesserung des Defektnachweises gegenüber den herkömmlichen ungetriggerten Szintigrammen nachzuweisen ist.

Diastolisch getriggerte Aufnahmen führten jedoch zu einer verbesserten Auflösung des Myokardrandes, des Defektes selbst und der Möglichkeit Irregularitäten in der Wanddicke nachzuweisen.

Der Beitrag der jeweiligen Rückseite des LV ist aufgrund der Abschirmwirkung des zentralen Blutvolumens und der

Halbwertsschichtdicke der Röntgenstrahlen von wenigen Zentimetern recht gering. Aufgrund der geringen ^{201}Tl-Blut-Radioaktivität trägt der Herzbinnenraum zum Bildaufbau nichts bei.

Die Darstellung des Myokards lässt sich im allgemeinen bis hinauf zu Mitral- und Aortenklappe verfolgen. Die Spitze des LV stellt sich, verglichen mit anderen randbildenden Wandabschnitten, allgemein als Region verminderter ^{201}Tl-Speicherung dar. Dies ist bedingt durch die geringe Wanddicke an dieser Stelle und kann im allgemeinen nicht als pathologisch bewertet werden (72).

Der rechte Ventrikel (RV) stellt sich bei Ruhe-Untersuchungen normalerweise nicht dar (13). Dies liegt einerseits an der geringen Muskelmasse, andererseits an der im Vergleich zum LV verminderten relativen ^{201}Tl-Konzentration (81). Strauer et al. (87) fanden durch Untersuchungen an Katzen eine Minderspeicherung des RV gegenüber dem LV um 4o % (35 % (56)).

Bei Rechts-Hypertrophie und bei Rechtsherzbelastung tritt eine Darstellung des RV auf, deren Intensität ein Mass für die Belastung dieses Ventrikels darstellt (13, 24, 26).

Die ^{201}Tl-Verteilung in den verschiedenen Wandabschnitten eines Ventrikelsystems ist bis auf die besprochenen Ausnahmen nahezu homogen. Bradley-Moore et al. (8) haben durch Untersuchungen an Ziegen gezeigt, dass die Inhomogenität der ^{201}Tl-Aufnahme verschiedener Teile des LV durch eine Standardabweichung von 11,3 %, die des Ventrikel-Septums von 6,1 % und die des RV von 7,4 % der mittleren ^{201}Tl-Speicherung gekennzeichnet ist. Erwähnenswert ist, dass diese Streuung mit steigendem Lebensalter der Tiere zum Teil beträchtlich zunimmt (LV: bis 29 %). Eine gewisse Inhomogenität tritt darüberhinaus an den Ansatzstellen der Papillarmuskeln auf. Da diese interindividuell recht verschieden angeordnet sind, tritt dieser Einfluss in unterschiedlichem Ausmass in Erscheinung (25).

Atkins et al. (2) haben gezeigt, dass die ^{201}Tl-Speicherung im Myokard von Hunden auf der endokardialen Seite um ca. 2o % höher liegt als auf der Seite des Epikards. Der Gradient der Zunahme ist in guter Näherung homogen. Strauer et al. (87) fanden bei Experimenten an Katzen eine entsprechende Mehrspeicherung von 1o- 15 %.

Die Frage der Reproduzierbarkeit von ^{201}Tl-Untersuchungen haben Büll et al. (13) untersucht. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass sowohl die qualitative Verteilung als auch die quantitative Erfassung der Speicherungswerte in den einzelnen Herzwandabschnitten reproduzierbar sind.

Schelbert et al. (79) haben gezeigt, dass herzwirksame Pharmazeutika wie Strophantin, Propanolol, Isoproterenol und andere, unabhängig von der Beeinflussung der Hämodynamik des Herzens imstande sind die myokardiale ^{201}Tl-Speicherung zu alterieren. Dies ist vor allem bedeutsam im Hinblick auf die therapeutische Medikation des Patienten zum Zeitpunkt der ^{201}Tl-Untersuchung.

2.5.2 Koronararterienversorgung des Myokards

Ein für die Herzdiagnostik fundamentales Problem stellt die Zuordnung eines Speicherungsdefektes im Szintigramm zur betreffenden Region des Myokards und somit zu den versorgenden Koronararterienästen dar. Insbesondere stellt sich die Frage ob eine zuverlässige Zuordnung möglich ist, oder ob durch die natürliche Variationsbreite in der Koronararterienversorgung des Myokards Mehrdeutigkeiten der Zuordnung zumindest für bestimmte Myokardabschnitte auftreten.

Mehrere Autoren haben dieses Problem untersucht (13, 49, 52, 63). Die Ergebnisse von Lenaers et al. (52) sind in Tabelle 4 dargestellt. Aus der Tabelle ist zu entnehmen, dass die zuverlässigste Zuordnung ($p < 0{,}001$) jeweils zwischen dem anterioren Wandabschnitt und dem Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie (LAD)*, zwischen dem posterolateralen Wandabschnitt und dem Ramus circumflexus der linken Koronararterie (CFA)*

---

*: Die für die Bezeichnung der Koronararterien und Projektionsrichtungen verwendeten Abkürzungen sind den in der englischsprachigen Fachliteratur verwendeten Ausdrücken identisch (LAD: Left anterior descending artery, CFA: Circumflex artery, RCA: Right coronary artery, LAO: Left anterior oblique, LL: Left lateral, A-P: Anterior-posterior).

sowie zwischen dem posteroseptalen Wandabschnitt und der rechten Koronararterien (RCA)* besteht. Eine auf einem geringeren Signifikanzniveau ($p < 0,01$) abgesicherte Zuordnung besteht für die anteroseptalen und anterolateralen Wandabschnitte mit der LAD und der Herzspitze mit der LAD, der CFA und der RCA.

Das niedrige Signifikanzniveau für die Zuordnung der Hinterwand zur CFA, sowie das annähernd gleich hohe Signifikanzniveau für die Zuordnung der Herzspitze zu allen 3 Koronararterien steht in gutem Einklang mit Untersuchungen von Kalbfleisch et al. (49), die an 400 postmortal angiographierten menschlichen Herzen die Grenzen der Versorgungsgebiete von LAD, CFA und RCA bestimmt haben. Die grössten Variationen fanden sich für Hinterwand und Herzspitze. Die Grenze der Versorgungsgebiete von RCA und CFA lag am häufigsten über der Mitte der linken Hinterwand (Abbildung 3).

Starke Variationen ergaben sich für die Versorgung des Spitzengebietes der Hinterwand. In 70 % der Fälle stieg die LAD dorsal etwa 0,2 - 5,0 cm aufwärts (Abbildung 4). Diese Befunde spiegeln sich bei Lenaers et al. in dem Ergebnis wider, dass die beste Korrelation für die Spitzenversorgung mit dem Ramus interventricularis anterior besteht.

Kalbfleisch et al. fanden, dass die Grenzen der Versorgungsgebiete der 3 Koronararterien an der Vorderwand erheblich weniger variieren als an der Hinterwand. Die Grenze für die Versorgung des Ventrikelseptums liegt in der Regel vor dem dorsalen Drittel des Septums.

Obwohl die Spitze selbst durch die LAD versorgt ist, kann eine Minderspeicherung bei Krankheiten aller 3 Koronararterienäste auftreten.

Allgemein gilt, dass die beste Zuordnung der Koronararterien zu solchen Wandabschnitten besteht, die das Zentrum des betreffenden Koronararterien-Versorgungsgebietes bilden.

Aus dem oben gesagten ergibt sich zwingend, dass eine Untersuchung des LV auf ^{201}Tl-Speicherungs-Irregularitäten Aufnahmen in mehreren Projektionen erfordert. Als Minimalprogramm sollte der Patient in 2 Ebenen untersucht werden, die möglichst aufeinander senkrecht stehen. Durch mehrere Projektionen erhöht sich

die Aussagekraft der Untersuchung.

Die ungünstigsten Voraussetzungen für den Nachweis von Speicherungsanomalien zeigen jene Wandteile, die durch andere Herzabschnitte überlagert werden, bzw. die in grosser Tiefe gelegen sind. Dies gilt besonders für die Hinterwand des LV und die posterioren Anteile des Ventrikel-Septums.

Die für den Nachweis von Speicherungsdefekten der einzelnen Wandabschnitte geeigneten Projektionen sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Proj.:	Wandabschnitt:		
90^{0}-LL:	A,	P,	AP
45^{0}-LAO:	AS,	PL,	
A-P:	AL,	PS,	AP
30^{0}-RAO:	A,	P,	AP

Tab. 3: Randbildende Wandabschnitte des LV in verschiedenen Projektionen+. Die unterstrichenen Wandabschnitte werden in dieser Arbeit untersucht.

p:	AP	AS	A	AL	PL	P	PS
LAD:	xx	xx	xxx	xx	x	-	-
CFA:	xx	-	-	x	xxx	x	-
RCA:	xx	-	-	-	-	xxx	xxx

Tab. 4: Zuordnung der Wandabschnitte des LV zu den versorgenden Koronararterienästen (x: $p < 0{,}05$, xx: $p < 0{,}01$, xxx: $p < 0{,}001$)+. (Lenaers et al. (52))

+: A: anterior
P: posterior
AS: anteroseptal
AL: anterolateral
PS: posteroseptal
PL: posterolateral
AP: apical
LAD: Ramus interventricularis anterior
CFA: Ramus circumflexus
RCA: Arteria coronaria dextra
RAO: rechts-schräg
LAO: links-schräg
LL: links-seitlich
A-P: anterior-posterior

Wandabschnitt:	AP	AS	A	AL	PL	P	PS
9o°-LL:	+	-	+	-	-	+	-
45°-LAO:	-	+	-	-	+	-	-
A-P:	+	-	-	+	-	-	+
3o°-RAO:	+	-	+	-	-	-	-

Tab. 5: Die für den Nachweis von Speicherungsdefekten der randbildenden Wandabschnitte des LV geeigneten Projektionen (+: geeignet, -: nicht geeignet)+.
(Lenaers et al. (52))

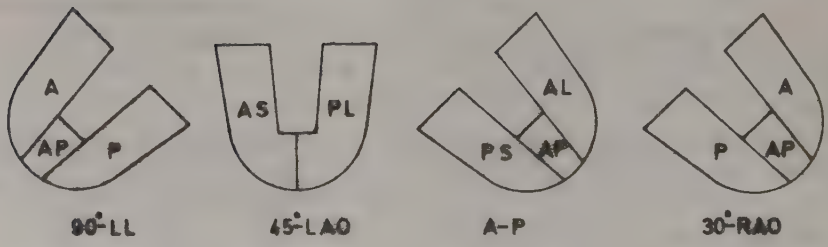


Abb. 1: Schematische Darstellung des linken Ventrikels (LV) in verschiedenen Projektionen mit den randständig zur Darstellung kommenden Wandabschnitten+.

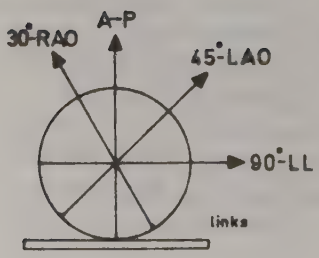


Abb. 2: Lage der Projektionsachsen+, Patient in Rückenlage.

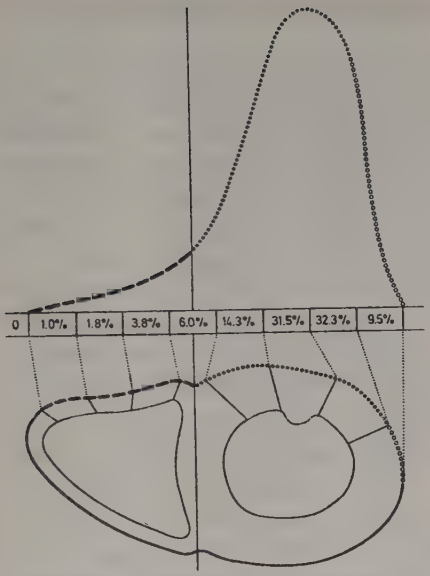


Abb. 3: Häufigkeitsverteilung der Grenzen der Versorgungsgebiete von RCA und CFA an der Basis der Herzhinterwand (Kalbfleisch et al. (49)).

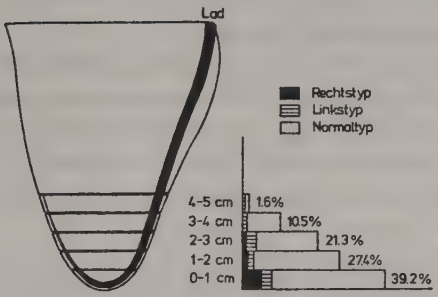


Abb. 4: Schematische Darstellung der LAD-Spitzenversorgung des Herzens. Die Gruppe 0 - 1 cm schliesst die Herzen mit indifferenter Spitzenversorgung ein (Kalbfleisch et al. (49)).

2.6 STRAHLENBELASTUNG DES ORGANISMUS DURCH ^{201}THALLIUM

Für die Durchführung einer nuklearmedizinischen in vivo Untersuchung ist die Strahlenbelastung des Organismus und der einzelnen Organe ein limitierender Faktor. Vor allem im Hinblick auf die Wiederholbarkeit von Untersuchungen zur Verlaufskontrolle tritt dieses Problem stark in den Vordergrund.

Bei der Applikation von 1 mCi ^{201}Tl ist mit den in Tabelle 6 aufgelisteten Strahlenbelastungen zu rechnen.

rad/mCi:	a)	b)	c)	d)
Ganzkörper:	0,21	--	0,24	0,07
Niere:	1,17	3,85	0,39	0,52
Testes:	0,59	0,20	0,30	0,25
Schilddrüse:	1,03	--	--	--
Intestinum:	0,90	--	--	--
Leber:	--	0,38	0,15	0,17
Knochenmark:	--	0,57	--	--
Ovarien:	--	1,80	--	--
Herz:	--	--	0,17	0,32
Lunge:	--	--	0,12	--

Tab. 6: Strahlenbelastung einzelner Organe durch ^{201}Tl in rad/mCi nach verschiedenen Autoren:
a) Atkins et al. (2), Daten am Menschen bestimmt,
b) Duphar (74), Angaben des ^{201}Tl-Herstellers, Daten von Mäusen und Ratten auf den Menschen umgerechnet,
c) Paul et al. (32), Daten an Ratten bestimmt,
d) Bradley-Moore et al. (8), Daten an Ziegen bestimmt.

Obwohl die ermittelten Strahlendosen der einzelnen Organe starken Schwankungen unterworfen sind, stellt die Niere in allen Untersuchungen das Organ mit der höchsten Strahlenbelastung dar. Die Belastung der Niere ist somit der limitierende Faktor für die Radioaktivitätsmenge des injizierten ^{201}Tl.

2.7 PATIENTENGUT UND UNTERSUCHUNGSTECHNIK

Alle an den Versuchsserien dieser Arbeit beteiligten Patienten wurden koronarangiographisch und ventrikulographisch voruntersucht. Die Zuordnung der Patienten zu den Kollektiven: Normal, koronare Herzkrankheit, linksventrikuläre Hypertrophie und Kardiomyopathie beruht mit auf den Ergebnissen dieser Untersuchungen.

Insgesamt wurden 9o ^{201}Tl-Untersuchungen an 59 Patienten durchgeführt. Das Alter der Patienten (47 Männer und 12 Frauen) lag zwischen 2o und 67 Jahren.

18 Patienten waren herzgesund, 3o Patienten hatten eine koronare Herzkrankheit (KHK), 5 Patienten eine Kardiomyopathie und 6 Patienten eine linksventrikuläre Hypertrophie (arterielle Hypertonie: 3 Patienten, Aorteninsuffizienz: 2 Patienten, Mitralinsuffizienz: 1 Patient).

Von den 3o Patienten mit KHK hatten 7 Patienten Stenosen einer Hauptkoronararterie (LAD, CFA, RCA: Stenosen ≥ 75 %), 7 Patienten Stenosen zweier Hauptkoronararterien und 3 Patienten Stenosen aller 3 Hauptkoronararterien. 5 Patienten hatten eine small vessel disease. In 12 Fällen war die LAD, in 1o Fällen die CFA und in 8 Fällen die RCA von der Stenose betroffen.

Wandbewegungsstörungen (Hypo-, Dys-, Akinesie, Aneurysma) fanden sich bei 15 KHK-Patienten und bei 2 Patienten mit Kardiomyopathie.

Die Ventrikulographie erfolgte durch linksventrikuläre Injektion von 6o ml Urografin mit einem Flow von 16 ml/s. Die Koronarangiographie wurde nach der Methode von Judkins durchgeführt.

Mit der Aufzeichnung der ^{201}Tl-Szintigramme wurde frühestens 1o Minuten nach ^{201}Tl-Applikation begonnen. Die jeweils verabreichte Radioaktivitätsmenge betrug ca. 1,5 mCi.

Alle Szintigramme wurden mit einer Grossfeld-Gamma-Kamera (Ohio-Nuclear ON 11o) aufgezeichnet. Integriert in diese Kamera ist eine elektronische Vergrösserungseinrichtung, welche eine Darstellung des Aufnahmeobjektes in natürlicher Grösse erlaubt (Masstab: 1,oo/1,o3).

Alle Aufnahmen wurden mit einem hochauflösenden Parallelloch-Kollimator für niedrige Energie aufgenommen. Obwohl der Einsatz

eines konvergierenden Kollimators im Hinblick auf die Zählratenstatistik Vorteile bringt, wurde wegen der Abhängigkeit der Abbildungsgrösse vom Abstand zwischen Herz und Kollimator, sowie der durch diesen Kollimator bedingten Verzeichnung auf den Einsatz eines solchen verzichtet.

Die Aufzeichnung der Szintigramme erfolgte unter Verwendung der 69 - 83 KeV Röntgenstrahlung. Die Expositionszeiten betrugen für die A-P, die 45^{o}-LAO und die 90^{o}-LL Aufnahmen 6 Minuten, für die 30^{o}-RAO Aufnahmen 7 Minuten. Die mittlere Speicherungsrate über der Region des LV betrug in der Regel 100 - 200 Impulse pro Matrixelement. Die zeitliche Abfolge von ^{201}Tl- und Pharmazeutikum-Applikation bzw. Ergometer-Belastung, sowie die zeitliche Abfolge der Aufnahmen in den verschiedenen Projektionen ist in Abbildung 5 dargestellt.

Die Pausen zwischen den Aufnahmen zum Wechsel der Projektionsebene betrugen ca. eine Minute. Die Gesamtuntersuchung war in der Regel in einer Stunde abgeschlossen.

Die Applikation des ^{201}Tl erfolgte wegen der verringerten Intestinalanreicherung am nüchternen Patienten. Die Abgrenzung der Intestinal-Radioaktivität von der des Myokards liess sich im allgemeinen gut durchführen und gelang in allen Fällen. Zweit-Untersuchungen wurden nicht vor Ablauf einer Woche durchgeführt.

Alle Aufnahmen wurden in einer 64 x 64 Matrix auf einem Doppelplattenspeicher aufgezeichnet und nach Homogenitätskorrektur und 9-Punkte-Glättung auf einem elektrostatischen Plotter mit 16 Graustufen im Isoaktivitätsbereich-Modus sowohl ohne als auch mit 50 % Cut-Off vom Speicherungs-Maximum (MAX_1) des Bildes ausgedruckt. Die Plotter-Ausgabe erfolgte als 128 x 128 Matrix, die durch lineare Interpolation aus der 64 x 64 Matrix aufgebaut wurde. Die Flächenauflösung eines Plotter-Symboles beträgt ca 4 mm^2.

Die Bestimmung des Speicherungs-Maximums erfolgte durch ein Fortran-Programm, welches die 64 x 64 Matrix auf eine 32 x 32 Matrix reduziert und aus dieser das absolute Speicherungs-Maximum bestimmt. Somit stellt der durch 4 geteilte Wert dieses Maximums der 32 x 32 Matrix den Mittelwert der Speicherung aus 4 quadratisch benachbarten Speicherplätzen der 64 x 64 Bildmatrix dar (MAX_1). Diese Mittelwertbildung zur Definition von MAX_1 reduziert die statistische Streuung dieses Parameters. Dies ist

besonders im Hinblick auf die Verwendung von MAX_1 als Referenz-Parameter von Bedeutung.

Alle Daten wurden auf dem in das Datensystem integrierten Rechner mit 48 kByte Speicherplatz verarbeitet (Deutsche Intertechnique, Cine 2oo). Für die Erstellung von Rechenprogrammen stehen die Programmiersprachen Fortran, Assembler und Lem zur Verfügung.

Für jede Aufnahme wurde die Zählratendichte des LV ($\bar{D}$), der mittlere parakardiale Untergrund (UG_r) und das Speicherungs-Maximum (MAX_1) bestimmt. Für verschiedene Wandabschnitte des LV und des Septum interventriculare wurden aus den 5o %-Cut-Off-Ausdrucken die jeweiligen Speicherungs-Minima ermittelt.

Die 16-stufige Grauskala in Verbindung mit 5o % Cut-Off erlaubt eine Genauigkeit der Klassifizierung der Minima von ca. 3,6 % bezogen auf MAX_1. Hierbei ist zu beachten, dass der aus dem Ausdruck ermittelte Wert für das Minimum die untere Grenze eines Intervalles von ca. 3,6 % MAX_1 Breite darstellt und die Kollektiv-Mittelwerte der Speicherungs-Minima bei Bestimmung aus den Speicherinhalten der einzelnen Matrixelemente um die halbe Breite eines Graustufen-Intervalles erhöht sind.

Legende zu Abbildung 5:

Zeitliche Abfolge von ^{2o1}Tl- und Pharmazeutikum-Applikation bzw. Ergometer-Belastung in den verschiedenen Versuchsserien. Die Aufeinanderfolge der Aufnahmen für die verschiedenen Projektionen ist durch Rechtecke dargestellt. Die fortlaufende Numerierung über den Rechtecken dient der Identifizierung der Aufnahmen.

I : Zeitpunkt der ^{2o1}Tl-Injektion

DOB. : Zeitintervall der Pharmazeutikum-Applikation

: Aufnahme unter Ruhebedingungen

: Aufnahme unter Pharmazeutikum-Einfluss

: Aufnahme während Pharmazeutikum-Applikation

: Aufnahme bei zweizeitigen Untersuchungen: je nach Versuchsdurchgang Aufnahme unter Ruhebedingungen oder unter Pharmazeutikum-Einfluss oder Ergometer-Belastung

30^o : 30^o-RAO 45^o : 45^o-LAO

A-P : anterior-posterior 90^o : 90^o-LL

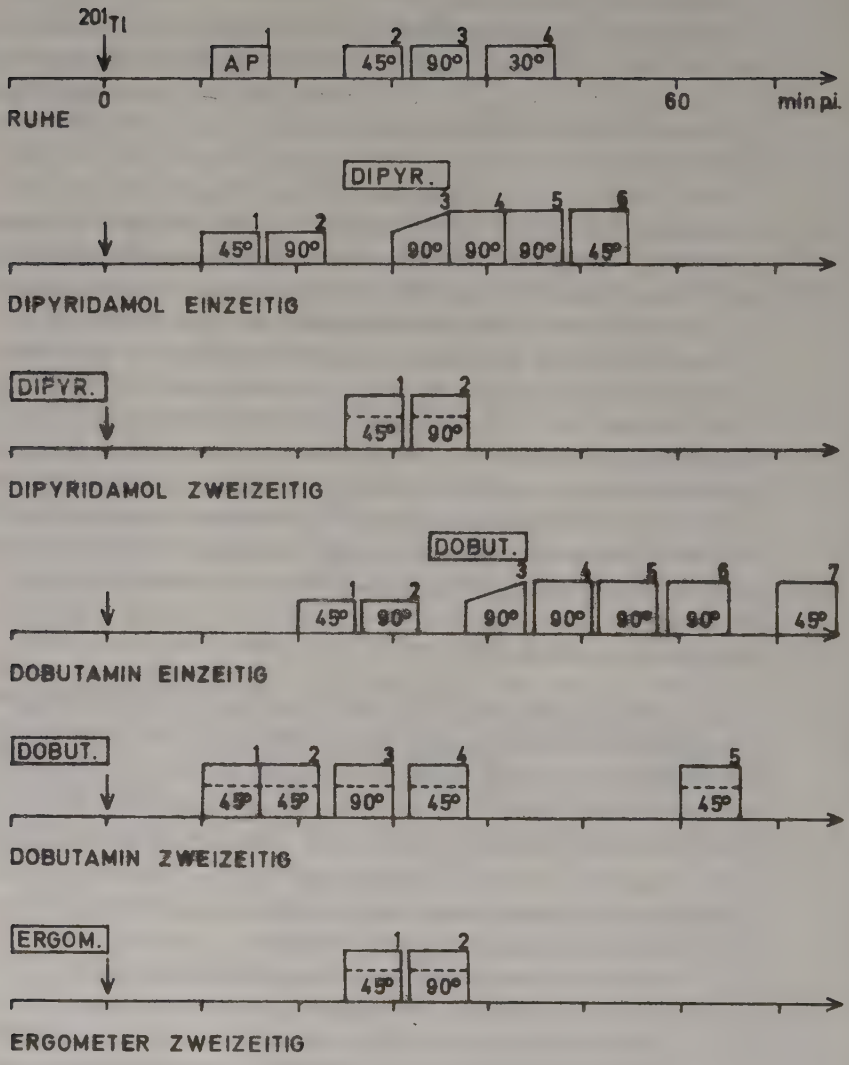


Abb. 5: Versuchs-Ablaufschema (Legende siehe Vorseite)

2.8 MYOKARDIALE PHARMAZEUTIKUM- UND ERGOMETER-BELASTUNG

In dieser Arbeit wird der Einfluss von verschiedenen Pharmazeutika und von Ergometer-Belastung auf das Speicherungsverhalten des Myokards untersucht. Im einzelnen wurden hierzu verwendet:

2.8.1 Ergometer-Belastung

Die Ergometer-Belastung wurde mit Hilfe eines elektrisch gebremsten Fahrrad-Ergometers (Siemens EM 369) durchgeführt. Während der Belastungsphase und einer 5 Minuten dauernden Erholungsphase wurden ständig der Blutdruck sowie das präkardiale EKG kontrolliert.

Die Belastungssteigerung erfolgte stufenweise, wobei auf jeder Stufe ein quasi Gleichgewichtszustand abgewartet wurde. Als Kriterien für die Beendigung der Belastung wurden folgende Variablen herangezogen: Erschöpfung, Brustschmerz, ST-Senkung grösser 2 mV, Ventrikel-Arrhythmie sowie ein systolischer Blutdruck grösser 25o mm Hg.

Die ^{2o1}Tl-Radioaktivität wurde jeweils im Gleichgewichtszustand der individuell höchsten Belastungsstufe als Bolus injiziert, wobei die Patienten angehalten wurden, die augenblickliche Leistung für weitere 2 Minuten zu erbringen. Die Aufnahme der Szintigramme erfolgte im Anschluss an die Ergometer-Belastung (Abbildung 5).

2.8.2 Dipyridamol-Belastung

Der zeitliche Ablauf der beiden Untersuchungsserien für Dipyridamol ist in Abbildung 5 dargestellt. Die Verabreichung von Dipyridamol erfolgte vor (zweizeitige Untersuchung) bzw. nach (einzeitige Untersuchung) ^{2o1}Tl-Applikation. Dipyridamol wurde über einen Zeitraum von 11 Minuten mit einer Gesamtmenge von o,5 mg/kg Körpergewicht langsam intravenös injiziert.

2.8.3 Dobutamin-Belastung

Der Applikationsmodus für Dobutamin ist dem für Dipyridamol äquivalent. Die Injektion erfolgte mittels einer Perfusor-Spritze mit einem Flow von $4 \cdot 10^{-6}$ g/(kg·min) über einen Zeitraum von 11 Minuten.

Ein allgemeiner Vorteil der Anwendung von Pharmazeutika gegenüber Ergometer-Belastung besteht darin, dass eine bessere Kontrolle des Testablaufes durch eine geringere Steigerung des myokardialen Sauerstoffbedarfs gegeben ist und durch Gabe spezifischer Antagonisten (Aminophyllin bei Dipyridamol (89)) oder durch raschen Abbau (Dobutamin) die pharmakologische Wirkung und damit die Myokard-Belastung beendet werden kann. Weiterhin ist die Myokard-Belastung unabhängig von der Motivation des Patienten, von chronischen Lungen- sowie peripheren Gefässkrankheiten.

Für Dipyridamol, welches auch in rein pharmakologischen Tests zur Diagnose der Koronar-Insuffizienz Verwendung findet (89), gilt, dass eine weit stärkere Zunahme des myokardialen Blutflusses erreicht werden kann, als dies unter Ergometer-Belastung der Fall ist (sog. Luxusperfusion).

Selbst bei Stenosen der Koronararterien lässt sich durch Dipyridamol eine weitere Steigerung des myokardialen Blutflusses relativ zu dem unter Ergometer-Belastung erreichen.

Die wichtigsten pharmakologischen Eigenschaften von Dipyridamol und Dobutamin sind nachstehend beschrieben.

2.8.4 Pharmakologische Wirkung von Dipyridamol

Der Einsatz von Dipyridamol beruht vorwiegend auf seinen direkt koronardilatierenden Eigenschaften. Durch eine maximale Weitstellung der koronaren Strombahn wird das Blut- und somit das Sauerstoff-Angebot an das Myokard beträchtlich gesteigert. Die Perfusionsvermehrung betrifft vor allem die Gebiete um die grösseren Koronargefässe (99). Der exakte Wirkungsmechanismus ist nicht bekannt, jedoch wird ein Zusammenhang mit dem Adenosin-System angenommen (10).

Der myokardiale Blutfluss kann Werte erreichen, die das vierfache der Ruhedurchblutung betragen (9, 15). Die Perfusions-Steigerung betrifft sowohl normale als auch poststenotische Myokardbezirke, wobei die Perfusionszunahme in den normalen Wandabschnitten deutlich höher ist (58). Dagegen besteht bezüglich der Steigerung des myokardialen Blutflusses zwischen normo-, hypo- und akinetischen Bezirken kein Unterschied (58).

Die Erhöhung des koronaren Blutflusses geht nicht mit einer Veränderung des subendokardialen oder subepikardialen Sauerstoff-Partialdruckes einher (1o5).

Neben der Koronar-Dilatation zeigt Dipyridamol auch eine direkt positiv inotrope Wirkung auf die Herzmuskulatur. Die Zunahme der myokardmechanischen Parameter im Tierversuch beträgt bis zu 25 % der Ausgangswerte (45).

Die systemischen Nebenwirkungen des Dipyridamol sind gering und beschränken sich in der Regel auf eine geringe Senkung des Blutdruckes.

2.8.5 Pharmakologische Wirkung von Dobutamin

Dobutamin stellt ein Pharmazeutikum aus der Adrenalin-Gruppe dar. Es ist das Produkt einer systematischen Veränderung der Seitenkette des Isoproterenol bei der Suche nach einem Pharmazeutikum mit verminderter chronotroper und arrhythmogener Wirkung, sowie verminderter Gefäss-Spezifität.

Tuttle und Mills (92) haben diese Substanz synthetisiert und ihren Einfluss auf das kardiovaskuläre System in Hunde-Experimenten getestet.

Dobutamin ist gekennzeichnet durch eine hohe spezifische β_1-Stimulation, deren positiv inotrope Wirkung mit der von Adrenalin vergleichbar ist, sowie einer nur geringen Wirkung auf α- und β_2-Rezeptoren (28).

Die chronotrope Wirkung ist geringer einem Viertel der von Isoproterenol. Diese Eigenschaften führen zu einer Zunahme der Kontraktilität des Myokards bei leichter Senkung des peripheren Widerstandes.

Im Gegensatz zu Dopamin resultiert keine Zunahme der Nieren-

durchblutung (66).

Untersuchungen von Willerson et al. (1o4) haben gezeigt, dass bei anästhesierten Hunden unter Dobutamin eine Erhöhung des regionalen Blutflusses in allen Wandabschnitten des Myokards eintritt. Diese ist in ischämischen und in normal durchbluteten Wandabschnitten annähernd gleich gross.

Die Wirkung des Dobutamin auf die Skelettmuskulatur besteht in einer deutlichen Zunahme des peripheren Blutflusses um ca. 25 % des Ausgangswertes (54).

3. METHODEN

3.1 ERSTELLUNG VON DIFFERENZBILDERN AUS DECKUNGSUNGLEICHEN ORIGINALAUFNAHMEN

Das Ziel der Differenzbild-Analyse besteht darin, Veränderungen im ^{201}Tl-Speicherungsmuster des Myokards (Anreicherung bzw. Umverteilung) unter dem Einfluss eines Pharmazeutikums bzw. von Ergometer-Belastung darzustellen und quantitativ zu erfassen. Durch dieses Vorgehen werden die Einflüsse weitgehend eliminiert, die durch die spezifischen anatomischen und physiologischen Gegebenheiten eines Patienten bedingt sind und einer quantitativen Korrektur im Originalbild nicht zugänglich sind. Im allgemeinen werden diese Einflüsse unter dem Ausdruck 'Untergrund' subsummiert.

Die Subtraktion vergleichbarer szintigraphischer Bilder ist ein Verfahren, welches mit vielen der heute verbreiteten Datensysteme, so auch mit dem hier benutzten System 'Cine 200' durchführbar ist.

Es müssen jedoch eine Reihe von Voraussetzungen gegeben sein, deren Realisation in der Praxis nicht immer möglich ist. Dies beinhaltet vor allem, dass die zu vergleichenden Szintigramme in exakt gleicher geometrischer Position des Patienten aufgenommen werden müssen, eine Bedingung, die bei Zeitverlauf-Studien, bei Aufnahmen in verschiedenen Projektionen und bei zweizeitigen Untersuchungen nicht gegeben ist.

3.1.1 Korrekturen zur Erzeugung deckungsgleicher Aufnahmen

Um eine Subtraktion der Szintigramme auch in den oben genannten Situationen ausführen zu können, muss die Möglichkeit bestehen folgende Faktoren zu korrigieren:

1) Unterschiedliche Zählraten der zu subtrahierenden Aufnahmen durch:
   a) zweizeitige Untersuchung mit unterschiedlicher Menge applizierter Radioaktivität

b) halbwertszeitbedingter Radioaktivitätsabfall (biologisch und physikalisch)

2) Unterschiedliche Position des Organs (Kamerapositionierung, Patientenpositionierung)

3) Drehung des Organs (physiologisch, Patientenpositionierung)

4) Unterschiedliche Grösse des Organs (Kamera-Organ-Abstand bei konvergierenden Kollimatoren)

Die Korrektur dieser Faktoren erfolgt durch:

1) Multiplikation des Inhaltes der Matrixelemente mit einem Korrekturfaktor A

2) Verschiebung in x- bzw. y-Richtung (Δx, Δy)

3) Drehung um den Winkel $\Delta\omega$ mit dem Organmittelpunkt als Drehpunkt

4) Vergrösserung bzw. Verkleinerung durch einen Korrekturfaktor B mit dem Organmittelpunkt als Zentrum

Um die Manipulationen 1) - 4) an szintigraphischen Aufnahmen ausführen zu können, wurde ein Fortran-Programm erstellt. Das Block-Diagramm dieses Programmes (Hauptprogramm + 4 Subroutines)* ist in Abbildung 6 dargestellt.

3.1.2 Beschreibung des Fortran-Programmes zur Erzeugung von Differenzbildern

Vor dem Bearbeiten werden die beiden Originalbilder einer 9-Punkte-Glättung unterzogen um das statistische Rauschen der Differenzbilder zu reduzieren. Auf ein Normalisieren anhand eines Korrekturphantoms wird verzichtet, da die Aufnahmen in kurzen Zeitabständen aufgenommen werden und die Positionierung des Herzens in guter Näherung reproduzierbar ist, wodurch Inhomogenitäten der Bilder bei der Subtraktion eliminiert werden.

---

*: Subroutine: Unterprogramm eines Fortran-Hauptprogrammes

Nach dem Setzen einer Viereck-ROI (ROI: Region of interest) um den LV einschliesslich des Ventrikel-Septums werden die Bilder vom Programm übernommen. Für beide Bilder werden ROIs gleicher Grösse verwendet. Nach der automatischen Reservierung des Speicherplatzes werden Bilder und ROIs eingelesen, die Gesamtzählrate innerhalb der ROIs, die Zahl der Matrixpunkte und der geometrische Schwerpunkt der ROIs im Koordinatenmasstab ausgedruckt.

Nach dem Einlesen des Normierungsfaktors A zur Korrektur der Zählraten wird das zweite der eingelesenen Bilder automatisch um den negativen Wert der Differenz der beiden ROI-Schwerpunkte verschoben und somit mit dem ersten Bild zur Deckung gebracht.

Diese Prozedur ist unabhängig von der Identität der Grösse der gesetzten ROIs und funktioniert auch für Lichtgriffel-ROIs beliebiger Form. Wird durch die Bildverschiebung die Bildgrenze durch mindestens einen Matrixpunkt der ROIs überschritten, wird das Programm sicherheitshalber unter Ausdruck eines entsprechenden Kommentars unterbrochen.

Alle Bildmanipulationen werden 'on line' unmittelbar während der Bearbeitung auf einem Bildschirm in linearer Helligkeitsmodulation sowie auf einem Farbmonitor in einem 16-stufigen Farbraster dargestellt.

Nach dem Aufeinanderschieben der Bildinhalte (Δx, Δy) wird zur Festlegung des Drehwinkels $\Delta\omega$ in jede der beiden Aufnahmen ein hellgesteuerter Hilfsvektor, der durch den Schwerpunkt der gesetzten ROIs und somit durch das Zentrum des dargestellten Ventrikels geht, mit Hilfe einer Subroutine eingeblendet.

Dieser Vektor lässt sich für jedes der Bilder getrennt durch Eingabe eines Winkels ω nach einer Ventrikelachse oder einer anderen Struktur ausrichten. Sind die Winkel der Vektoren in beiden Aufnahmen verschieden, wird Bild 2 automatisch um den Region-Schwerpunkt gedreht.

Da bei der Drehung, im Gegensatz zur Verschiebung, die neuen Matrix-Koordinaten nicht durch ganzzahlige Koordinatenwerte gekennzeichnet sind und somit nicht unmittelbar einem Matrixelement zugeordnet werden können, wird mit Hilfe einer Subroutine eine Zuordnung durchgeführt. Dies geschieht dadurch, dass der Matrix-Koordinate x alle jene errechneten x-Werte zugeordnet

werden, die im Intervall $x-o,5 \leq x < x+o,5$ liegen. Entsprechendes gilt für die y-Koordinate. Matrixelemente, die durch die Drehung den Bildrand überschreiten, werden eliminiert.

Eine Kontrolle des Erfolges von Verschiebung und Drehung wird dadurch ermöglicht, dass das revidierte Bild in schnellem Wechsel mit dem Vergleichs-Bild jeweils zehnmal hintereinander auf dem Bildschirm dargestellt wird. Dieser Vorgang lässt sich beliebig oft wiederholen. Durch Beeinflussung des Betriebs-Systems lässt sich überdies die Geschwindigkeit des Bildwechsels, eine Farbdarstellung in 8 bzw. 16 Farbstufen sowie eine Graustufendarstellung wählen. Durch diese Hilfsmittel ist eine gute Beurteilung über den Erfolg des Aufeinandersteuerns der Bildinhalte möglich. Ist das Resultat nicht zufriedenstellend, so erfolgt durch Parametereingabe ein Rücksprung im Programm zur Wiederholung des Verfahrens.

Nach Eingabe eines Vergrösserungsfaktors B kann das Bild noch verkleinert oder vergrössert werden. Das Zentrum der Grössenkorrektur liegt dabei im Schwerpunkt der ROI, um eine Verschiebung des Bildinhaltes zu vermeiden. Über die Matrixelement-Zuordnung und die Erfolgskontrolle durch Bildwechsel gilt das oben gesagte.

Sind die Bildinhalte zur Deckung gebracht, werden 3 verschiedene Differenzbilder erzeugt. Die Erstellung dieser Differenzbilder ($D_{\pm}$, D_{+}, D_{-}) und deren Bedeutung sind in Abbildung 7 dargestellt.

Da bei der Erzeugung von Differenzbildern durch Subtraktion auch negative Zählraten auftreten, die einer Abnahme der Speicherungsaktivität entsprechen, eine Darstellung negativer Zahlen im Bildspeicher aber nicht realisierbar ist, müssen die voneinander zu subtrahierenden Aufnahmen in einer solchen Weise bearbeitet werden, dass negative Zählraten nicht auftreten.

Dies geschieht dadurch, dass vor der Bildung des Differenzbildes der Zählrateninhalt aller korrespondierenden Matrixelemente voneinander subtrahiert und deren grösster negativer Differenzbetrag ($-D_{neg}$) bestimmt wird. Sodann werden die Bilder voneinander subtrahiert, wobei der Inhalt jedes Matrixelementes im Differenzbild um die Konstante D_{neg} angehoben wird. Dem

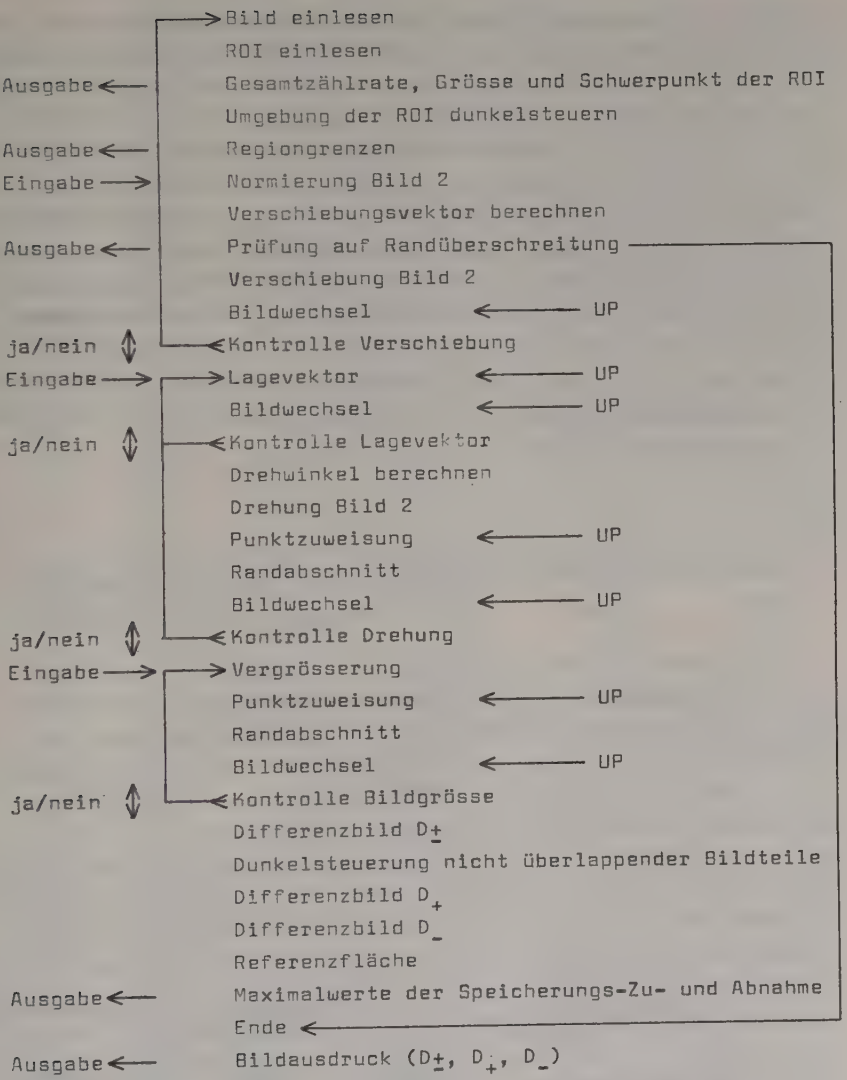


Abb. 6: Blockdiagramm des Fortran-Programmes zur Bildaufbereitung zur Erstellung von Differenzbildern (UP: Unterprogramm).

grössten negativen Element des Differenzbildes entspricht somit im Bildspeicher der Speicherinhalt Null, alle anderen Matrixelemente weisen positive Zählrateninhalte auf. Dieser Vorgang ist schematisch in Abbildung 7 dargestellt ($D\pm$).

Da bei diesem Vorgehen das ursprüngliche Null-Niveau, welches als Grenze zur Beurteilung einer Zu- bzw. Abnahme der Speicherung im Differenzbild dient, ebenfalls um D_{neg} angehoben wird, wird nach Dunkelsteuerung aller Matrixelemente, die nicht der Durchschnittsmenge der beiden ROIs entsprechen in den dunkelgesteuerten Bildteil eine Referenzfläche die D_{neg} entspricht eingeblendet. Damit ist das Null-Niveau eindeutig gekennzeichnet. Die höchste Zählrate des Differenzbildes entspricht einer maximalen Speicherungszunahme, die niedrigste Zählrate (Null) einer maximalen Abnahme.

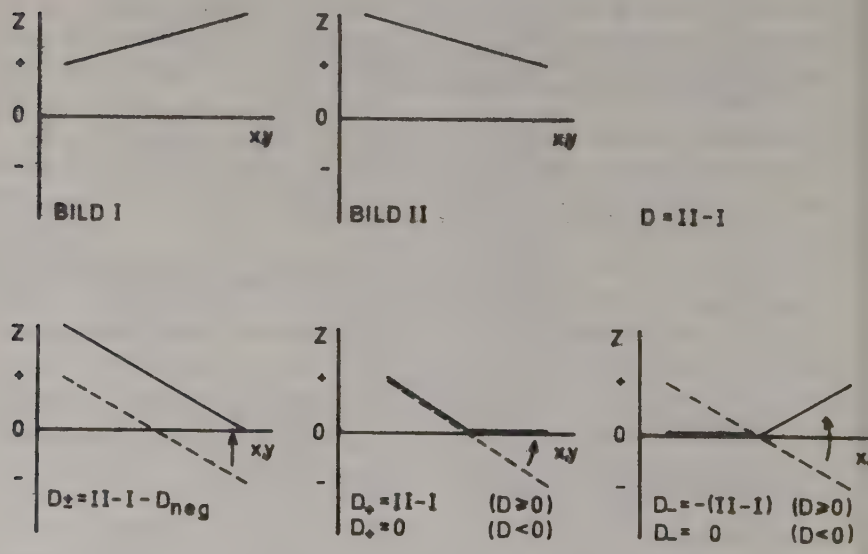


Abb. 7: Berechnung und Bedeutung der Differenzbilder $D\pm$, D_+ und D_- (Z: Zählrate, I: Bild I, II: Bild II); Erläuterung siehe Text.

Das Differenzbild D_+ entspricht dem Bild $D_\pm$. Jedoch fehlt die Anhebung der Matrixelement-Inhalte um D_{neg}, so dass alle negativen Zählraten, die äquivalent einer Speicherungsabnahme sind, in diesem Bild nicht zur Darstellung kommen. D_+ stellt somit ausschliesslich die Speicherungszunahme dar.

Als Komplement zu D_+ stellt D_- die isolierte Speicherungsabnahme nach Bildsubtraktion dar. Da diese ausschliesslich durch negative Zahlen verkörpert wird, werden die Matrixelement-Inhalte mit umgekehrtem Vorzeichen in den Bildspeicher eingeschrieben. Dieses Vorgehen entspricht einer Kontrastumkehrung, da das Maximum des Differenzbildes dem Maximum der Speicherungsabnahme entspricht.

3.2 DARSTELLUNG REGIONALER VERÄNDERUNGEN DES SPEICHERUNGSMUSTERS DURCH DIFFERENZBILDER

Der Informationsgewinn den deckungsgleiche Differenzbilder gegenüber Originalaufnahmen des LV durch die Elimination der individuellen kardialen Untergrundüberlagerung aufweisen, wird durch verschiedene Faktoren eingeengt, die die Interpretation dieser Bilder erschweren.

Eines der Hauptprobleme besteht darin, dass bei der Subtraktion zweier Aufnahmen mit Zählraten gleicher Grössenordnung der Zählrateninhalt der einzelnen Matrixelemente des Differenzbildes Werte annehmen kann, die mit der Grösse der überlagerten Amplitude des statistischen Rauschens vergleichbar sind. Dies um so mehr, als alleine durch die Subtraktions-Operation die Rausch-Amplitude um ca. einen Faktor $\sqrt{2}$ gegenüber dem Rauschen der Originalaufnahmen vergrössert wird.

Darüberhinaus treten Artefakte aus Veränderungen der anatomischen, physiologischen oder geometrischen Verhältnisse als inhomogene Überlagerung des Differenzbildes in Erscheinung.

2 Originalbilder und die zugehörigen Differenzbilder ($D_\pm$, D_+, D_-) sind in den Abbildungen 8 und 9 wiedergegeben.

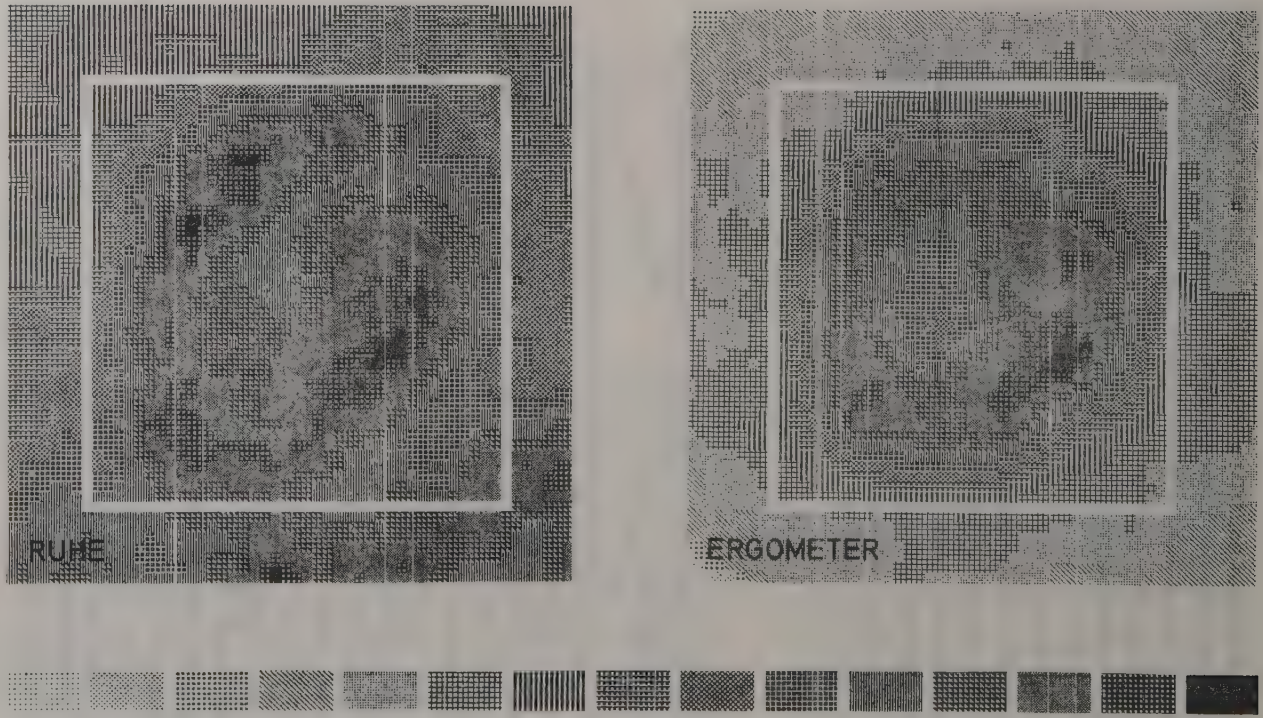


Abb. 8: Original-Szintigramme des linken Ventrikels unter Ruhebedingungen (links) und nach Ergometer-Belastung (rechts). 16-stufiger Plotter-Ausdruck ohne Cut-Off. Der linke Ventrikel ist durch eine 'Region of interest' markiert. Beide Aufnahmen 45^{o}-LAO.

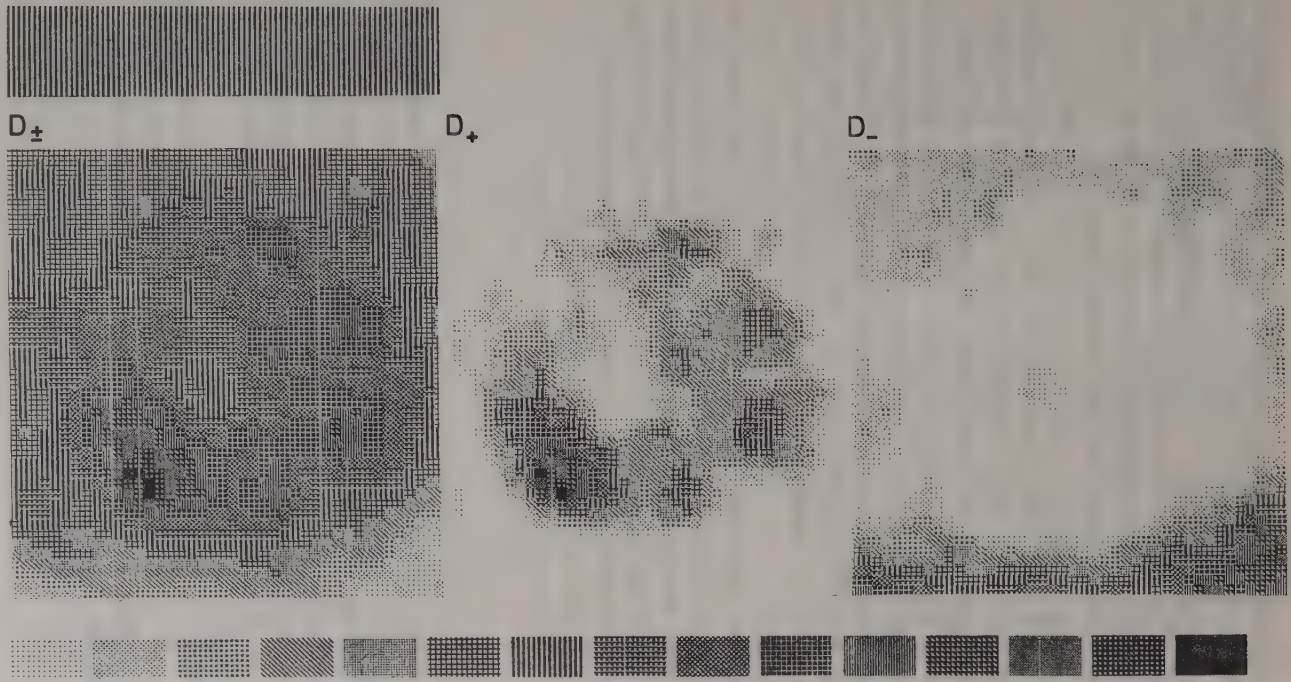


Abb. 9: Differenzbilder $D_{\pm}$, D_{+} und D_{-} der Szintigramme aus Abb. 8 (16-stufiger Plotter-Ausdruck ohne Cut-Off); Erläuterung siehe Text.
$D_{\pm}$: natives Differenzbild mit Referenzfläche (Trennung von Speicherungszunahme und -abnahme),
D_{+}: Speicherungszunahme, D_{-}: Speicherungsabnahme (Kontrastumkehr).

Für die quantitative Auswertung der Differenzbilder (Szintimetrie) empfiehlt es sich, die einzelnen Wandabschnitte des Myokards isoliert zu betrachten und die Veränderungen im Speicherungsverhalten dieser Wandabschnitte zueinander in Beziehung zu setzen. Die folgenden Ausführungen beziehen sich jeweils auf das regionale Wandelement des Differenzbildes.

Aus dem oben gesagten ergibt sich, dass eine alleinige Betrachtung der Maxima (MAX_d) und Minima (MIN_d) nur geringe Aussagekraft besitzt, da diese Parameter durch das dem Differenzbild überlagerte Rauschen im Sinne einer maximalen Differenz ($DIFF_d = MAX_d - MIN_d$) auseinandergedrängt werden. Diese Extremwerte sowie deren Differenz sind jedoch unter anderem auch abhängig von der Zählratenstatistik der Originalbilder und bei konstanter Aufnahmezeit somit direkt von der Menge der applizierten Radioaktivität, desweiteren den Verteilungsräumen im Patienten und anderem.

Eine weitere Schwierigkeit entsteht dadurch, dass eine ideale Kongruenz der Originalbilder durch Aufeinandersteuern infolge des 64 x 64 Rasters nicht möglich ist, da die minimale Verschiebung in x- und y-Richtung immer ein Matrixelement beträgt und Interpolationen zu Verfälschungen der Bilder äquivalent

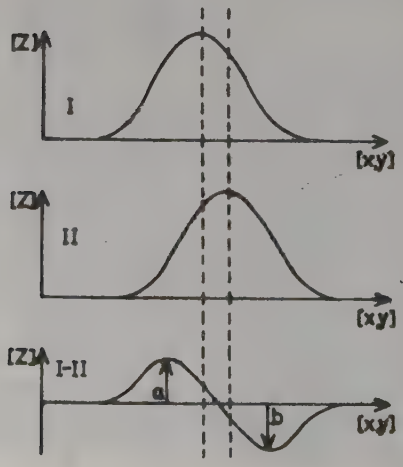


Abb. 10:

Mechanismus der Doppelkonturbildung im Differenzbild bei nicht optimaler Deckung der Originalbilder I und II, dargestellt am Zählratenprofil eines Schnittes durch einen Wandabschnitt.
Mittelwert der Differenz-Amplituden a und b ~0 bei weitgehend gleichen Amplituden und Kurvenformen in I und II.

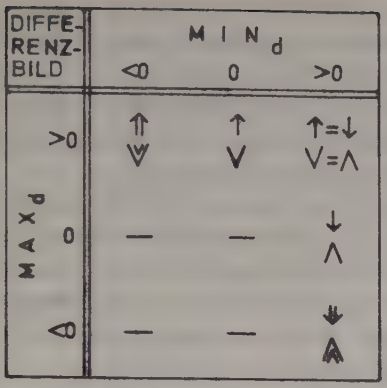


Abb. 11

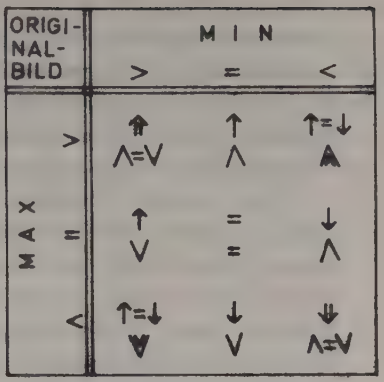


Abb. 12

Abb. 11: Veränderungen der Maxima (MAX_d) und Minima (MIN_d) in den einzelnen Wandabschnitten des Differenzbildes und deren Deutung als Veränderung des globalen Speicherungsverhaltens bzw. eines Speicherungsdefektes (⇑↑=↓⇓: Globalveränderung, ⇑∧=∨⇓: Defektveränderung, >: grösser, <: kleiner).

Abb. 12: Veränderungen der Maxima (MAX) und Minima (MIN) in den einzelnen Wandabschnitten unter dem Einfluss der Pharmazeutikum- bzw. Ergometer-Belastung relativ zu Ruhebedingungen und deren Deutung als Veränderung des globalen Speicherungsverhaltens bzw. eines Speicherungsdefektes im Originalbild (⇑↑=↓⇓: Globalveränderung, ⇑∧=∨⇓: Defektveränderung, >: Zunahme, <:Abnahme).

einer Glättung führen würden. Hierdurch entstehen Doppelkonturierungen im Differenzbild wie sie anhand eines Schnittbildes in Abbildung 1o dargestellt sind.

Aus all diesen Gründen muss zur Beschreibung der Differenzbilder ein Parameter verwendet werden, der unter den aufgeführten Störeinflüssen weitgehend invariant bleibt.

Einen solchen Parameter stellt der Ausdruck $DELTA_d = (MIN_d + MAX_d) / 2$ dar. Auch der Fehler, der wie oben beschrieben, durch mangelhafte Kongruenz verursacht wird, wird durch den Parameter $DELTA_d$ kompensiert, sofern die Zählrateninhalte entsprechender Matrixelemente annähernd gleiche Inhalte aufweisen, was in der Praxis in guter Näherung erfüllt ist.

Durch die Verbindung der Parameter MAX_d und MIN_d zu einer Funktion $DELTA_d = f(MAX_d, MIN_d)$ werden die Interpretationsmöglichkeiten von $DELTA_d$ komplizierter und mehrdeutig, da eine Zu- oder Abnahme bzw. ein Gleichbleiben der Zählraten durch Variation von MAX_d und MIN_d bzw. durch beide Parameter verursacht sein kann. Die verschiedenen Interpretationsmöglichkeiten für $DELTA_d$ sind in Abbildung 11 dargestellt.

Die Interpretation der möglichen Veränderungen von $DELTA_d$ in Abhängigkeit von den Maxima und Minima der jeweiligen Wandabschnitte im Originalbild unter Pharmazeutikum- bzw. Ergometer-Belastung im Vergleich zum Originalbild unter Ruhebedingungen ist in Abbildung 12 zusammengestellt.

In der Praxis kann die Mehrdeutigkeit bezüglich der Interpretation des Parameters $DELTA_d$ jedoch durch Zuhilfenahme weiterer Parameter der Einzelbilder (MAX_1, $\bar{D}$, UG_r) so eingeengt werden, dass eindeutige Aussagen möglich sind. Ganz speziell gilt dies für den Vergleich regionaler Speicherungsveränderungen, wie sie im folgenden betrachtet werden sollen.

Die Unterscheidung ob Veränderungen des Speicherungsmusters im Differenzbild durch globale Speicherungsveränderung oder durch lokale Einflüsse infolge von Myokardschäden oder Durchblutungsstörungen bedingt sind, kann durch Vergleich mit dem Verhalten benachbarter Wandabschnitte entschieden werden.

Besonderer Beachtung bedarf die Möglichkeit, dass sowohl das Maximum als auch das Minimum im betreffenden Wandabschnitt unter Pharmazeutikum- bzw. Ergometer-Belastung ihren Ort durch

Umverteilung gegenüber Ruhebedingungen verändert haben. In diesem Falle ist es denkbar, dass bei der Bestimmung von MAX_d und MIN_d, welche ja beide im Rahmen des betrachteten Wandabschnittes keine weiteren Aussagen über die Lokalisation dieser Parameter machen, im Differenzbild keine Änderung von $DELTA_d$ resultiert obwohl eine echte Variation des Speicherungsmusters eingetreten ist.

3.3 APPROXIMATION DES KARDIALEN UNTERGRUNDES DURCH UNTERGRUND-SUBSTITUENTEN

Das mit Hilfe der ^{201}Tl-Szintigraphie erhaltene Abbild des Myokards stellt eine Superposition von 2 Organsystemen dar. Es überlagern sich Herz mit Lunge, Mediastinum und Brustmuskulatur. Letztere werden gewöhnlich unter dem Begriff des kardialen Untergrundes zusammengefasst. Eine Trennung von Myokard und Untergrund durch ein Doppelradionuklidverfahren steht nicht zur Verfügung.

Für eine qualitative Beurteilung des Myokards stellt diese Überlagerung kein gravierendes Problem dar, da der Fremdorganbeitrag zur Myokard-Zählrate als in erster Näherung homogen betrachtet werden kann. Die Untergrund-Radioaktivität verursacht lediglich eine Verschlechterung der Bildqualität, die bei einem Myokard-Untergrund-Verhältnis von ca. zwei zu eins (Ruhe-Untersuchung) besonders bei Speicherungsdefekten des Myokards Informationseinbussen verursacht.

Selbst bei einem exakt bekannten Untergrund-Beitrag zur Myokardspeicherung lässt sich dieser Einfluss durch keine Art der Bildmanipulation beheben. Der einzige Weg diesen Einfluss zu verringern besteht darin, das Myokard-Untergrund-Verhältnis zu verbessern, sei es durch eine relative Senkung des Untergrundes oder durch eine Verbesserung der Myokardspeicherung.

Aufgrund neuerer Entwicklungen zur quantitativen Analyse von ^{201}Tl-Szintigrammen (Szintimetrie) durch Büll et al. (12, 13, 14)

hat das Problem der Untergrund-Radioaktivität erneute Aktualität erlangt. Seit es möglich ist Speicherungsdefekte des Myokards quantitativ zu anderen Parametern in Beziehung zu setzen und dadurch diagnostische Aussagen zu treffen, stellt die Untergrund-Radioaktivität eine Störgrösse dar die in alle aus den ^{201}Tl-Szintigrammen abgeleiteten Parameter eingeht.

Speziell bei Speicherungsdefekten, wo die myokardiale Minimalspeicherung im Vergleich zur Untergrund-Überlagerung sehr klein werden kann, wird durch den Untergrundanteil ein starker Einfluss auf die Grösse des betreffenden Parameters ausgeübt.

Nimmt man an, dass der Beitrag des Untergrundes zur Gesamtzählrate für alle Patienten unter definierten Umständen konstant ist, so lassen sich zuverlässige Normwerte aufstellen, an Hand derer diagnostische Aussagen getroffen werden können.

Durch eine Reihe von Faktoren (Adipositas, Pectoralis-Entwicklung, Lungendurchblutung u. a.) ist die Höhe des Untergrundbeitrages jedoch von Patient zu Patient verschieden. Dies hat dazu geführt, nach Methoden zu suchen die es gestatten die Grösse der kardialen Untergrund-Radioaktivität zu bestimmen und deren Anteil am Szintigramm nachträglich durch Bildkorrektur zu eliminieren.

Mehrere Verfahren wurden bisher angewendet. Die meisten Methoden bedienen sich der Subtraktion eines konstanten Untergrund-Beitrages oder des 'Contrast Enhancement' welches durch Delinearisation der Grauskala des Bildes eine für das Auge des Betrachters inhaltsreichere Aufnahme erzeugt.

Goris et al. (36) subtrahierten einen Untergrund, der für jeden Bildpunkt extra berechnet wird. Hierbei wird das Myokard durch eine Rechteck-Region umschlossen. Der Untergrundbeitrag für den betreffenden Matrixpunkt des Myokards errechnet sich als Mittelwert der beiden Untergrundwerte die dadurch entstehen, dass für die x- als auch für die y-Koordinate eine lineare Interpolation vorgenommen wird, mit den Randbedingungen des stetigen Überganges an der Regiongrenze. Hierbei wird eine Fläche über dem Myokard erzeugt, die sich ohne Kontinuitätssprünge in den parakardialen Untergrund einfügt.

Spezifische Beeinflussungen des parakardialen Untergrundes, insbesondere Überlagerungen durch andere Organsysteme werden

durch dieses Vorgehen auf den kardialen Untergrund mit übertragen.

Allen bisherigen Verfahren ist gemeinsam, dass für den prä- und postkardialen Untergrund der Betrag des Untergrundes parakardialer Regionen übernommen wird.

Der Wahrscheinlichkeit, dass der Untergrund des Herzens wegen der geringeren Ausdehnung von Lunge und Mediastinum unter dem Herzen und einer eventuellen Abschirmwirkung durch das Ventrikelmyokard und dessen Inhalt gegenüber Hintergrundstrahlung, geringer ist als parakardial, wird nicht Rechnung getragen.

Narahara et al. (65) haben durch Experimente an Hunden den Beitrag des prä- und postkardialen Untergrundes sowie des Herzens zum Myokard-Szintigramm experimentell untersucht.

Der Untergrundanteil wurde nach Entfernung des Herzens und dessen Ersatz durch ein mit Wasser bzw. Luft gefülltes Herz-Phantom gleicher Grösse und Form bestimmt. Der parakardial bestimmte Untergrund war in allen Fällen höher als der wahre kardiale Untergrund. Desweiteren ergab sich, dass kein konstanter Zusammenhang zwischen kardialem und extrakardial bestimmtem Untergrund besteht. Im Durchschnitt wurde der tatsächliche Untergrund durch extrakardiale Approximation um einen Faktor zwei zu hoch bewertet.

3.3.1 Entwurf eines Verfahrens zur Beurteilung von Untergrund-Substituenten

Da eine direkte Bestimmung des kardialen Untergrundes beim Menschen nicht möglich ist, wurde ein mathematisch-statistischer Ansatz entworfen der die Frage zu beantworten sucht, ob durch die Heranziehung verschiedener Untergrund-Substituenten, aus denen nach geeigneter mathematischer Aufarbeitung ein hypothetischer kardialer Untergrund errechnet wird, eine statistisch fundierte Aussage über die Zweckmässigkeit dieser Untergrund-Substitution gemacht werden kann.

Folgende Fragestellungen werden betrachtet:

1) Welcher aus den Szintigrammen bestimmbare Parameter ist am besten geeignet, den unbekannten kardialen Untergrund

zu substituieren?

2) Welcher Gewichtungsfaktor dieses Substitutions-Untergrundes liefert die beste Approximation?

Als Untergrund-Substituenten werden folgende Parameter untersucht: MAX_1, $\bar{D}$, UG_r, UG_b und UG_m. Die Bedeutung und Bestimmung von MAX_1 und $\bar{D}$ wurde bereits an anderer Stelle beschrieben. Die Bedeutung der übrigen Untergrund-Areale sei im folgenden kurz dargestellt.

3.3.1.1 Parakardialer Untergrund UG_r

Dieser Untergrund wird nach Abgrenzung der Silhouette des LV einschliesslich des Ventrikel-Septums durch die Lichtgriffel-Region R_1 (Abbildung 13) und dem Ausschluss der restlichen Herz- und Gefäss-Anteile sowie der Intestinalorgane durch die Lichtgriffel-Region R_2 mit Hilfe eines Fortran-Programmes als Zählratendichte einer Region R_3 errechnet. Diese Region R_3 ist charakterisiert durch einen Abstand von 2 Matrixelementen zu R_1 und eine Breite von ebenfalls 2 Matrixelementen. Die dadurch definierte Ringstruktur um R_1 wird durch R_2 auf den in Abbildung 13 gezeigten Bereich eingeengt.

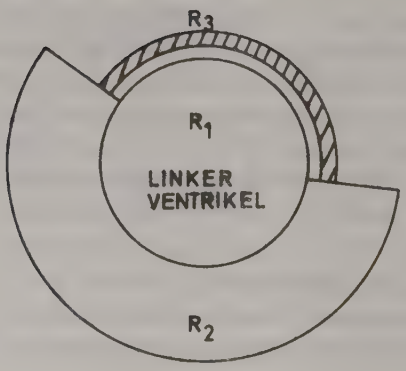


Abb. 13:

Schematische Darstellung der Bestimmung des parakardialen Untergrundes UG_r als Zählratendichte der Region R_3 (Erläuterung siehe Text).

3.3.1.2 Parakardialer Untergrund UG_b

Dieser Untergrund wird direkt aus dem 16-Stufen-Ausdruck des Szintigrammes abgelesen. Der Ort der Ablesung entspricht der Region R_3 aus Abbildung 13. Durch den 5o %-Cut-Off-Ausdruck resultiert ein Auflösungsvermögen von ca. 3,6 % bezogen auf MAX_1. Zwischenwerte können gut interpoliert werden.

3.3.1.3 Mediastinaler Untergrund UG_m

Auch dieser Untergrund wird unter den gleichen Bedingungen wie oben aus dem 16-Stufen-Ausdruck abgelesen. Ort der Ablesung: das Mediastinum unterhalb der Schilddrüse.

3.3.2 Theoretische Überlegungen zur Untergrund-Substitution

Für die Bewertung der Untergrund-Substituenten als Ersatz für den unbekannten kardialen Untergrund wird das Verhalten der Kollektivmittelwerte der Minimum-Maximum-Quotienten gemäss Ausdruck a) betrachtet, wobei MAX dem Speicherungsmaximum des LV und MIN dem lokalen Speicherungsminimum des betrachteten Wandabschnittes entspricht. Alle in Ausdruck a) auftretenden Parameter sind direkt aus dem Szintigramm bestimmbar und damit insgesamt unabhängig von der Menge der applizierten Radioaktivität oder anderen Normierungsfaktoren.

a) $M = \frac{MIN - UG \cdot F}{MAX - UG \cdot F}$ b) $s = \left(\frac{\sum (M - \bar{M})^2}{n - 1}\right)^{1/2}$

Der Kollektivmittelwert M (a) und die Standardabweichung s (b) der ideal untergrundbereinigten Minimum-Maximum-Quotienten eines Normalkollektives sind durch bestimmte, jedoch unbekannte Werte dieser Parameter gekennzeichnet.

Es wird angenommen, dass die Untergrund-Überlagerung des Myokards für die einzelnen Patienten individuell verschieden ist. Ferner wird angenommen, dass zwischen dem unbekannten

kardialen Untergrund und dem aus dem Szintigramm bestimmbaren Untergrund-Substituenten eine lineare aber unbekannte Beziehung besteht, so dass durch einen für alle Patienten identischen aber unbekannten Gewichtungsfaktor F der Untergrund-Substituent approximativ in den kardialen Untergrund überführt werden kann.

Dies bedeutet, dass sowohl bei Über- als auch bei Unterbewertung des Untergrund-Substituenten mittels des Faktors F die Streuung der Minimum-Maximum-Quotienten, die durch die Standardabweichung s beschrieben wird, grösser ist als beim optimalen Wert des Untergrund-Substituenten. Als optimaler Gewichtungsfaktor wird der Wert von F betrachtet, für den die Standardabweichung einen minimalen Wert annimmt.

Die Approximation des kardialen Untergrundes beruht somit auf der Betrachtung des Verhaltens der Standardabweichung s als Funktion der Grösse des subtrahierten Untergrund-Substituenten.

Da die Beurteilung des graphisch dargestellten Kurvenverlaufes von s problematisch ist, wird die Funktion des Kehrwertes betrachtet (1/s), die aufgrund ihres Krümmungsverhaltens eine weit bessere Beurteilung erlaubt.

Bei der rechnerischen Bearbeitung wird der Faktor F in kleinen Schritten innerhalb des gesamten Bereiches variiert, der aufgrund der anatomischen Randbedingungen sinnvoll erscheint. Dies bedeutet, dass der kardiale Untergrund grösser als Null, aber kleiner oder gleich dem extrakardialen Untergrund UG_r ist.

Für F = 0 geht der untergrundbereinigte Ausdruck des Minimum-Maximum-Quotienten (a) über in die Form M = MIN / MAX, was dem Minimum-Maximum-Quotienten ohne Untergrund-Subtraktion entspricht.

Da die für die verschiedenen Untergrund-Substituenten ermittelten Zählratendichten für das gleiche Kollektiv unterschiedliche Kollektivmittelwerte besitzen und somit eine Veränderung des Faktors F zu nicht vergleichbaren Abszissenmasstäben führt, muss eine Normierung der Untergrund-Subtraktion vorgenommen werden.

Dies geschieht dadurch, dass auf der Abszisse der Parameter $\overline{UG} \cdot F$ aufgetragen wird, wobei $\overline{UG}$ den Kollektivmittelwert des jeweiligen Untergrund-Substituenten darstellt. Betrachtet man den Verlauf von $M(\overline{UG} \cdot F)$ für die einzelnen Patienten eines Kollekti-

ves, so wird die Spreizung auf der x-Achse für jeden Patienten durch den ihm eigenen Untergrund bestimmt.

Die Kriterien für die Bewertung der verschiedenen Untergrund-Substituenten sind anhand der Abbildung 14 an einem auf 2 Patienten minimierten Kollektiv dargestellt. Die Extrapolation auf Kollektive beliebiger Grösse bedingt keine grundsätzlichen Veränderungen in der Gültigkeit der Aussagen. In Abbildung 14 sind die Ordinaten-Masstäbe der verschiedenen Funktionen (M, s, 1/s) so gewählt, dass eine optisch befriedigende Darstellung der jeweiligen Funktionen resultiert.

Abbildung 14a zeigt ein Kollektiv, bei dem für beide Patienten ein Untergrund-Substituent mit einem konstanten Prozentsatz vom Maximum MAX_1 angenommen wird ($UG \triangleq 40\ \%\ MAX_1$). Die Standardabweichungs, die bei 2 Patienten der Differenz der y-Werte der Funktionen $M(\overline{UG} \cdot F)$ proportional ist, nimmt in ihrem Verlauf streng monoton zu. Die mathematische Behandlung dieses Problemes führt zu dem Ergebnis, dass s proportional dem Kehrwert der Grösse $MAX_1 - \overline{UG} \cdot F$ ist. Dies bedeutet, dass sich die Funktion 1/s als Gerade darstellt. Dieses Ergebnis ist für die weitere Betrachtung des Untergrund-Problemes von grosser Bedeutung.

In den Abbildungen 14b und 14c werden Kollektive betrachtet, bei denen der Untergrund-Substituent für beide Patienten verschieden gross ist. Dies entspricht den Fällen, in denen für jeden Patienten aus dem Szintigramm ein individueller Wert für den Untergrund-Substituenten ermittelt wird ($\bar{D}$, UG_r, UG_b, UG_m).

In Abbildung 14b wird zusätzlich vorausgesetzt, dass der Patient mit dem grösseren Minimum den kleineren Wert des Untergrund-Substituenten aufweist. Diese Konstellation führt dazu, dass die Kurven $M(\overline{UG} \cdot F)$ schneller divergieren als dies in Abbildung 14a der Fall ist. Auch in Abbildung 14b steigt s streng monoton an, strebt jedoch schneller dem Wert unendlich als in Abbildung 14a. Der Kehrwert der Standardabweichung (1/s) geht von der Darstellung durch eine Gerade in Abbildung 14a über in eine von oben konkave Kurve.

Abbildung 14c behandelt den Fall, dass der Patient mit dem grösseren Minimum auch den grösseren Wert für den Untergrund-Substituenten aufweist. Diese Konstellation führt zu einem neuen Verhalten von s bzw. 1/s. Das entscheidende Kriterium ist das

Überschneiden der beiden Kurven M($\overline{UG}$·F). Da die Standardabweichung proportional der Differenz der beiden Funktionen M($\overline{UG}$·F) ist führt dies im Gegensatz zu allen bisherigen Fällen zu einer Verringerung der Standardabweichung, welche im Schnittpunkt von M($\overline{UG}$·F) bis auf den Wert Null absinkt um dann wieder anzusteigen und dem gleichen Trend wie in den oben besprochenen Fällen zu folgen. Die Funktion 1/s nimmt für s = 0 den Wert unendlich an.

Erhöht sich die Patientenzahl, so ändert sich, falls alle Kurven M($\overline{UG}$·F) den gleichen Schnittpunkt haben nichts an den bisherigen Überlegungen. In der Praxis ist diese Konstellation nicht zu erwarten. Selbst für den Fall, dass der kardiale Untergrund exakt bekannt wäre, ist eine für alle Patienten identische Beziehung zwischen kardialem Untergrund und Untergrund-Substituent nicht zu erwarten.

Dies bedeutet, dass Schnittpunkte der Kurven M($\overline{UG}$·F) an verschiedenen Orten der x-Koordinate auftreten. Die an den Schnittpunkten jeweils nicht schneidenden Kurven führen zu einer Glättung des Kurvenverlaufes für s und 1/s. Dieser Einfluss ist für die Funktion 1/s in Abbildung 14d dargestellt. Die Kurven I - IV in Abbildung 14d zeigen den Einfluss den eine zunehmende Sreuung der Schnittpunkte der Kurven M($\overline{UG}$·F) auf der x-Koordinate auf den Verlauf der Funktion 1/s ausübt.

Von Bedeutung ist, dass die Funktion 1/s in all den Fällen, in denen die konvergente Komponente die Divergenz der Kurven M($\overline{UG}$·F) überwiegt, eine von oben konvexe Kurve darstellt.

Zusammenfassend gilt, dass ein von oben konkaver Verlauf von 1/s einer Divergenz der Funktionen M($\overline{UG}$·F), ein von oben konvexer Verlauf einer Konvergenz der Funktionen M($\overline{UG}$·F) mit Schnittpunkt entspricht. Die Darstellung von 1/s durch eine Gerade entspricht einem Untergrund-Abzug proportional zum Maximum MAX. Eine Unterscheidung dieser Möglichkeiten aus dem Verlauf von s kann optisch aufgrund der starken Krümmung des Kurvenverlaufes nicht getroffen werden.

Bei einem Verlauf von 1/s gemäss Abbildung 14d lässt sich eine Aussage bezüglich der optimalen Grösse der Untergrund-Subtraktion dann treffen, wenn ein Kurvenverlauf gemäss I oder II vorliegt (Resonanz).

Der Kurvenverlauf III und IV entspricht einer Gruppe von

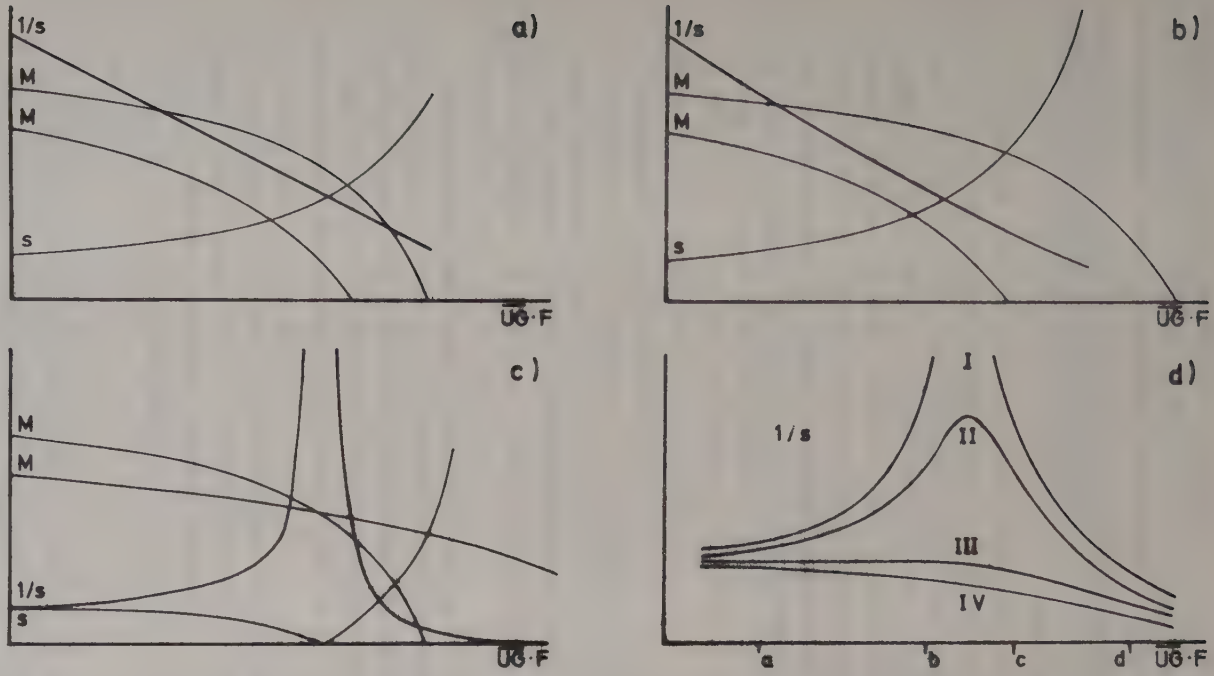


Abb. 14: Verhalten der Minimum-Maximum-Quotienten (M), der Standardabweichung (s) und deren Kehrwert (1/s) als Funktion des subtrahierten Untergrundes ($\overline{UG}$·F), dargestellt an einem Modell-Kollektiv (n = 2). Die Abbildungen demonstrieren das unterschiedliche Verhalten der Funktionen M, s und 1/s in Abhängigkeit von verschiedenen Ausgangsbedingungen für MAX, MIN und UG (Erläuterung siehe Text).

Kurven M($\overline{UG}$·F) die mehrere Überschneidungen an breit gestreuten Abszissenwerten aufweisen und somit keine scharfe Resonanz zeigen. Ein solcher Kurvenverlauf widerspricht der Arbeitshypothese, dass der myokardiale Untergrund durch einen für alle Patienten konstanten Anteil des Untergrund-Substituenten approximiert werden kann.

4. ERGEBNISSE

4.1 MAXIMALSPEICHERUNG UND ZÄHLRATENDICHTE DES LINKEN VENTRIKELS OHNE UND MIT UNTERGRUND-SUBTRAKTION

In diesem Abschnitt werden Parameter betrachtet, die das Speicherungsverhalten des linken Ventrikels (LV) als Einheit charakterisieren. Diese sind das absolute Speicherungsmaximum MAX_1 (Maximum der ^{201}Tl-Speicherung nach Normierung und Glättung, sowie Rückführung der 64 x 64 Matrix in eine 32 x 32 Matrix) und die Zählratendichte $\bar{D}$ (Mittelwert aus den Zählrateninhalten der Matrixelemente des LV). Diese Parameter und soweit möglich deren zeitliche Entwicklung werden in allen Versuchsreihen für die einzelnen Patientengruppen untersucht.

Desweiteren wird die Beeinflussung dieser Parameter durch den parakardialen Untergrund UG_r aufgezeigt.

Gegenstand der Untersuchungen sind die ein- und zweizeitigen Versuchsserien mit Dipyridamol und Dobutamin sowie die zweizeitige Versuchsserie mit Ergometer-Belastung. Das Vorliegen einer Normalverteilung wurde für alle Kollektive mit $n \geq 7$ überprüft. Für die Kollektive mit $n < 7$ wurde eine Normalverteilung angenommen.

Während die Paar-Quotienten (Parameter unter Pharmazeutikum- bzw. Ergometer-Einfluss / Parameter unter Ruhebedingungen) nur über Veränderungen gegenüber Ruhebedingungen Auskunft geben, zeigen die auf die injizierte Standard-Radioaktivität+ bezogenen Absolutwerte Veränderungen gegenüber den Werten des Ruhe-Normalkollektives ($n = 15$) an.

Einflüsse die in der Zusammensetzung der Kollektive ihren Ursprung haben, gehen hier in voller Grösse ein, während bei der Bildung von Paar-Quotienten dieser Einfluss durch die Normierung auf das gleiche Patientenkollektiv eliminiert wird.

+: Standard-Radioaktivität:
Die auf 100 000 Impulse umgerechnete Menge der vor der Applikation im Bohrloch-Zähler unter reproduzierbaren geometrischen Bedingungen gemessenen ^{201}Tl-Radioaktivität.

4.1.1 Intraindividuelle Quotienten der myokardialen ^{201}Thallium-Speicherung

4.1.1.1 Dipyridamol einzeitig

Es wurde eine Gruppe von KHK-Patienten (n=7) untersucht. Aus Tabelle 7 ist ersichtlich, dass weder für MAX_l noch für $\bar{D}$ eine signifikante Veränderung nach Dipyridamol-Applikation eintritt.

Die kontinuierliche Zunahme der Untergrund-Speicherung UG_r kann in beiden Projektionen statistisch abgesichert werden (Abbildung 15).

Ein Einfluss von Dipyridamol auf die ^{201}Tl-Anreicherung des Myokards kann, sieht man von der Beeinflussung der Untergrund-Speicherung ab, innerhalb des untersuchten Zeitintervalles von 13 - 52 Minuten nach ^{201}Tl-Applikation nicht nachgewiesen werden.

4.1.1.2 Dipyridamol zweizeitig

Untersucht wurden 2 Patientengruppen: Normal (n=5) und KHK (n=9). Es zeigt sich in beiden Gruppen für alle untersuchten Parameter eine Speicherungs-Zunahme unter Dipyridamol, wobei auffällt, dass die Zunahme der Myokardanreicherung weitaus ausgeprägter ist als die Zunahme des parakardialen Untergrundes UG_r (Tabelle 7). Dies führt dazu, dass die untergrundbereinigten Parameter eine deutlichere Steigerung als die Parameter MAX_l und $\bar{D}$ aufweisen.

Der Anstieg der ^{201}Tl-Speicherung kann für alle myokardialen Parameter des Normal-Kollektives und des KHK-Kollektives (Ausnahme: MAX_l-UG_r in 90°-LL) signifikant abgesichert werden.

Besonders erwähnt werden muss, dass die Zunahme der Myokardspeicherung für das Normal-Kollektiv sehr viel ausgeprägter ist als für das KHK-Kollektiv. Die Zunahme beträgt beim Normal-Kollektiv ca. 45 % für MAX_l und 58 % für MAX_l-UG_r.

Die jeweiligen Werte für das KHK-Kollektiv betragen 18 % bzw. 21 % und sind somit weniger als halb so gross wie für das Normal-Kollektiv. Das Verhalten von $\bar{D}$ lässt sich in guter Näherung

durch die gleichen Zahlen beschreiben.

In beiden Patienten-Kollektiven lässt sich somit, wenn auch in verschiedenem Ausmass, unter Dipyridamol die ^{201}Tl-Aufnahme des Myokards erhöhen.

4.1.1.3 Dobutamin einzeitig

Die Untersuchungen wurden an einem Kollektiv von KHK-Patienten (n=5) durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen (Tabelle 7, Abbildung 15) dass eine Veränderung der Speicherungs-Parameter unter dem Einfluss von Dobutamin innerhalb des untersuchten Zeitraumes von 23 - 73 Minuten nach ^{201}Tl-Applikation nicht nachgewiesen werden kann. Ein kontinuierlicher Abfall des Untergrundes UG_r im Zeitverlauf deutet sich an.

4.1.1.4 Dobutamin zweizeitig

Die Untersuchung der Wirkung von Dobutamin im zweizeitigen Versuch wurde an einem Kollektiv koronarkranker Patienten (n=5) durchgeführt.

Dabei ergibt sich eine signifikante Zunahme für alle untersuchten Parameter (Tabelle 7, Abbildung 16). Vergleicht man die Speicherungszunahme mit der des Normal-Kollektives der zweizeitigen Dipyridamol-Untersuchung, so zeigt sich, dass diese unter Dobutamin für MAX_1 (+38 %) und $\bar{D}$ (+34 %) sowie deren untergrundbereinigte Parameter MAX_1-UG_r (+49 %) und $\bar{D}$-UG_r (+48 %) hinter der für Dipyridamol zurückbleibt, jedoch deutlich über der des entsprechenden KHK-Kollektives liegt (die angegebenen Zahlenwerte beziehen sich auf die Aufnahmen 90°-LL/3 und 45°-LAO/4).

Durch den ausgeprägten Anstieg der Untergrund-Speicherung um 26 % liegen die untergrundbereinigten Werte nur relativ gering über den Bruttowerten.

Zwischen dem zeitlichen Verhalten der Untergrund-Speicherung mit und ohne Dobutamin lässt sich kein Unterschied nachweisen. Die Abnahme der Untergrund-Speicherung erfolgt in gleicher Weise wie bei der einzeitigen Dobutamin-Untersuchung.

Der Abfall der Untergrund-Speicherung eine Stunde nach ^{201}Tl-Applikation beträgt 12 % vom Wert 13 Minuten p.i. ^{201}Tl.

In Abbildung 17 ist das zeitliche Verhalten der Parameter unter Dobutamin-Einfluss dem unter Ruhebedingungen gegenübergestellt. Es lässt sich feststellen, dass abgesehen von der unter Dobutamin-Einfluss allgemein erhöhten ^{201}Tl-Speicherung die relativen zeitlichen Veränderungen aller Parameter in beiden Versuchsreihen identisch sind.

4.1.1.5 Ergometer zweizeitig

Die Betrachtung des untersuchten Normal-Kollektives (n=5) zeigt für MAX_1 und $\bar{D}$ in beiden Projektionen eine Tendenz zur Zunahme der ^{201}Tl-Speicherung, die aber nicht signifikant abgesichert werden kann (MAX_1: +3 %, $\bar{D}$: + 9 %).

Die Untergrund-Speicherung zeigt eine signifikante Reduktion um 16 %, so dass die untergrundbereinigten Parameter eine weitaus grössere Steigerung der myokardialen ^{201}Tl-Speicherung aufzeigen (MAX_1-UG_r: +17 %, $\bar{D}$-UG_r: +28 %).

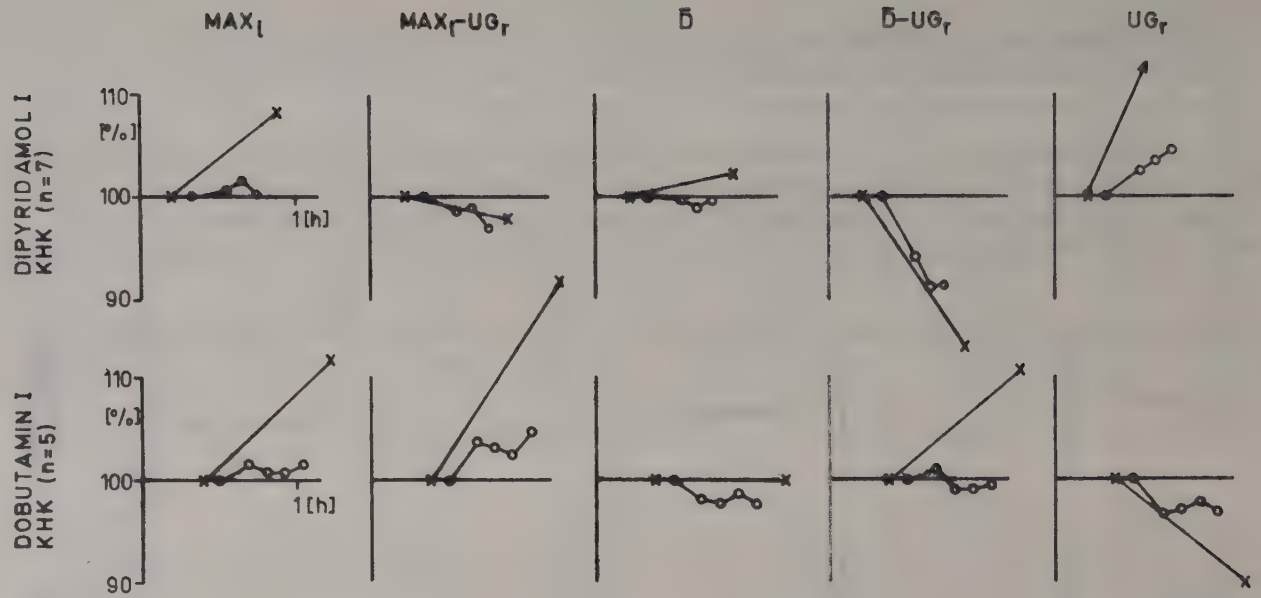


Abb. 15: Zeitverlauf für die Kollektivmittelwerte der Paar-Quotienten der Parameter MAX_l, MAX_l-UG_r, $\bar{D}$, $\bar{D}$-UG_r und UG_r für die einzeitigen Untersuchungen mit Dipyridamol und Dobutamin (Paar-Quotient: Parameter unter Pharmazeutikum-Einfluss / Parameter unter Ruhebedingungen). Der Wert der Parameter in der jeweils ersten Aufnahme jeder Projektion ist gleich 1oo % gesetzt; x: 45^0-LAO, o: $9o^0$-LL; alle Zeitangaben: p.i. ^{2o1}Tl (Standardabweichung siehe Tabelle 7).

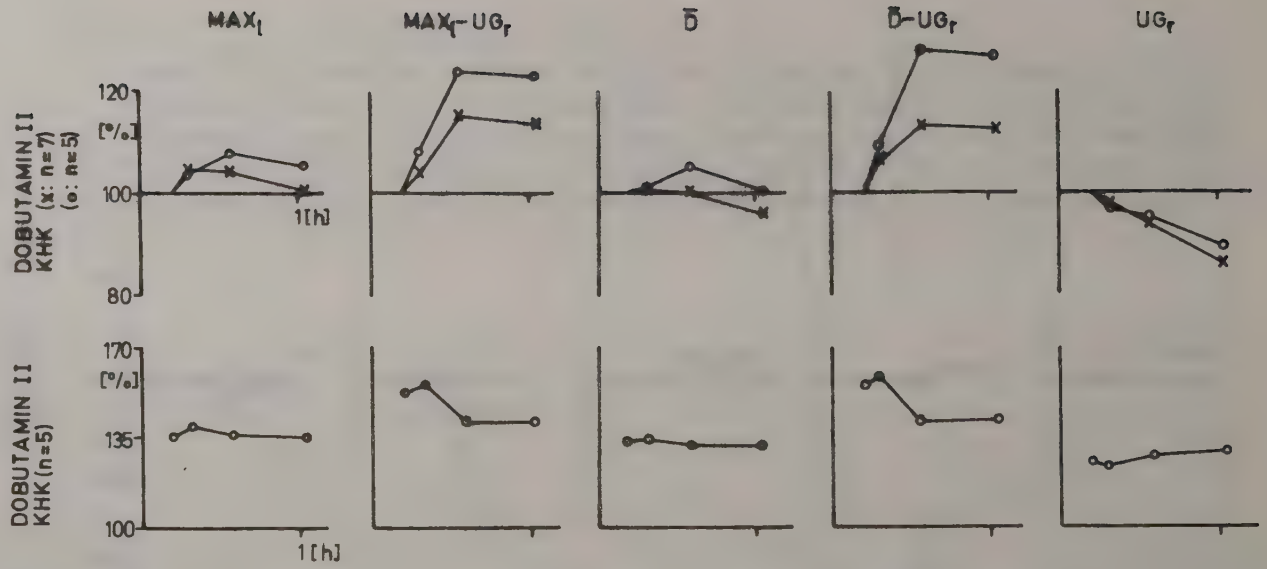


Abb. 16: Zeitverlauf für die Kollektivmittelwerte der Speicherungs-Parameter der zweizeitigen Dobutamin-Untersuchung (x: mit Dobutamin, o: ohne Dobutamin). Der Wert des Parameters der jeweils ersten Aufnahme, auf den alle folgenden Aufnahmen normiert sind, ist gleich 100 % gesetzt; alle Aufnahmen 45°-LAO; alle Zeiten p.i. ^{201}Tl; s siehe Tabelle 7.

Abb. 17: Zeitverlauf für die Kollektivmittelwerte der zeitgleichen Paar-Quotienten der Parameter MAX$_l$, MAX$_l$-UG$_r$, $\bar{D}$, $\bar{D}$-UG$_r$ und UG$_r$ der zweizeitigen Dobutamin-Untersuchung; alle Aufnahmen 45°-LAO; alle Zeiten p.i. ^{201}Tl; Standardabweichung siehe Tabelle 7.

PAAR-QUOTIENT:	MAX_1	MAX_1-UG_r	Б	Б-UG_r	UG_r
DIPYRIDAMOL EINZEITIG					
KHK (n=7):					
90°/3;2:	100,6± 1,6	98,7± 4,5	100,0± 4,0	94,1± 4,8[b]	105,4± 5,0[a]
90°/4;2:	101,3± 3,1	99,3± 2,9	99,1± 4,5	91,3± 3,3[a]	106,0± 7,5
90°/5;2:	100,1± 3,6	96,8± 3,8	99,7± 3,9	91,5± 2,6[c]	106,9± 7,1[a]
45°/6;1:	108,3± 8,6[a]	98,0± 7,7	102,2± 3,0	85,3± 7,3[b]	128,0±25,8[a]
DOBUTAMIN EINZEITIG					
KHK (n=5):					
90°/3;2:	101,4± 2,7	103,9± 6,9	98,2± 1,5	101,0± 4,7	96,4± 3,8
90°/4;2:	100,7± 4,1	103,2± 6,8	97,7± 3,5	98,9± 4,3	97,1± 3,3
90°/5;2:	100,6± 3,7	102,9± 5,1	98,8± 3,5	98,9± 5,4	97,7± 4,0
90°/6;2:	101,4± 5,3	104,9± 7,9	97,8± 2,3	99,4± 4,4	96,8± 3,9
45°/7;1:	111,7±17,2	119,3±15,7[a]	100,1± 5,3	110,6±10,3	89,9± 5,3[a]
DIPYRIDAMOL ZWEIZEITIG					
NORMAL (n=5):					
45°/1;1:	145,4±24,2[a]	158,2±28,3[b]	144,3±13,0[b]	165,4±19,7[b]	130,4±19,5[a]
90°/2;2:	144,6±22,3[a]	158,8±29,3[a]	144,6±12,7[b]	171,4±17,0[c]	128,2±24,6
KHK (n=9):					
45°/1;1:	117,2±17,8[a]	117,4±24,3	116,4±13,6[b]	117,3±18,1[a]	114,3±13,9[a]
90°/2;2:	118,7±16,1[b]	125,7±24,0[a]	117,7±14,9[b]	131,2±30,2[a]	112,7±21,5
DOBUTAMIN ZWEIZEITIG					
KHK (mit Dobutamin, n=7):					
45°/2;1:	103,4± 3,4[a]	104,1± 4,1[a]	100,6± 1,2	106,2± 6,0[a]	97,4± 3,4
45°/4;1:	104,6± 3,5[a]	114,9± 4,5[c]	100,3± 3,2	112,6± 5,6[c]	93,9± 3,8[b]
45°/5;1:	100,2± 8,7	112,7±13,4[a]	96,2± 6,5	113,5±10,8[a]	86,6± 4,4[c]
KHK (ohne Dobutamin, n=5):					
45°/2;1:	102,9± 4,5	109,0± 8,7	100,7± 1,6	109,2± 7,8	97,0± 2,1[a]
45°/4;1:	107,4± 2,0[b]	122,9± 6,1[b]	104,3± 2,8[a]	126,4± 8,6[b]	94,8± 2,1[b]
45°/5;1:	104,6± 6,4	122,2±17,7[a]	100,8± 4,6	125,5± 9,4[b]	89,1± 5,0

PAAR-QUOTIENT:	MAX_1	MAX_1-UG_r	$\bar{D}$	$\bar{D}$-UG_r	UG_r
DOBUTAMIN ZWEIZEITIG					
KHK (n=5):					
$45^o/1;1$:	$137,o\pm11,2^b$	$15o,8\pm12,6^b$	$134,5\pm14,4^a$	$154,8\pm19,6^a$	$125,3\pm14,1^a$
$45^o/2;2$:	$138,5\pm11,o^b$	$155,o\pm12,2^b$	$135,5\pm14,3^a$	$158,o\pm18,9^b$	$123,5\pm12,o^a$
$9o^o/3;3$:	$147,o\pm13,o^b$	$163,5\pm17,5^b$	$135,o\pm1o,3^b$	$145,o\pm15,8^a$	$127,8\pm13,7^a$
$45^o/4;4$:	$134,3\pm12,5^a$	$141,o\pm13,9^b$	$132,5\pm1o,7^b$	$14o,5\pm12,1^b$	$127,5\pm12,2^a$
$45^o/5;5$:	$133,5\pm8,3^b$	$14o,o\pm17,7^a$	$132,5\pm11,o^b$	$141,o\pm18,4^a$	$127,5\pm15,2^a$
ERGOMETER ZWEIZEITIG					
NORMAL (n=5):					
$45^o/1;1$:	$116,2\pm14,2$	$141,4\pm28,6^a$	$1o7,o\pm9,o$	$116,4\pm28,o$	$83,8\pm6,2^b$
$9o^o/2;2$:	$1o2,2\pm6,9$	$113,8\pm9,2^a$	$99,o\pm8,4$	$117,2\pm16,4$	$84,4\pm7,8^a$

Tab. 7: Kollektivmittelwerte der Paar-Quotienten (Parameter unter Pharmazeutikum- bzw. Ergometer-Einfluss / Parameter unter Ruhebedingungen) für die Parameter MAX_1, MAX_1-UG_r, $\bar{D}$, $\bar{D}$-UG_r und UG_r in Prozent. Die Indices hinter der Projektionsangabe beziehen sich auf die Numerierung der betreffenden Aufnahme in ihrer zeitlichen Abfolge. Alle Werte: $\bar{x}\pm s$ (45^o: 45^o-LAO, $9o^o$: $9o^o$-LL, a: $p<o,o5$, b: $p<o,o1$, c: $p<o,oo1$ (t-Test)).

4.1.2 Kollektivvergleich der absoluten myokardialen ^{201}Thallium-Speicherung

In Abbildung 18 und Tabelle 8 sind die auf Standard-Radioaktivität^{+} umgerechneten Zählraten der absoluten myokardialen ^{201}Tl-Speicherung (MAX_l, MAX_l-UG_r, $\bar{D}$, $\bar{D}$-UG_r, UG_r) des Ruhe-Normalkollektives (n=15) den entsprechenden Werten der zweizeitigen Untersuchungen unter dem Einfluss von Dipyridamol, Dobutamin bzw. Ergometer-Belastung gegenübergestellt.

Eine signifikante Mehrspeicherung gegenüber dem Ruhe-Normalkollektiv lässt sich ausschliesslich für Parameter der Normalkollektive der Dipyridamol- und Ergometer-Untersuchung nachweisen, wobei unter Ergometer-Belastung eine Mehrspeicherung nur für die untergrundbereinigten Parameter der 45°-LAO Projektion auftritt.

Die im vorhergehenden Abschnitt gefundene signifikante Reduktion der Untergrund-Speicherung bei Ergometer-Belastung lässt sich auch beim Vergleich mit dem Ruhe-Normalkollektiv nachweisen.

Im Gegensatz zu den Kollektiven mit herzgesunden Patienten weisen alle Kollektive mit herzkranken Patienten (KHK) unter dem Einfluss der Pharmazeutikum-Belastung eine gegenüber dem Ruhe-Normalkollektiv verringerte ^{201}Tl-Speicherung auf.

Legende zu Abbildung 18:

Kollektivmittelwerte der auf Standard-Radioaktivität^{+} normierten absoluten ^{201}Tl-Speicherung unter dem Einfluss von Dipyridamol, Dobutamin und Ergometer-Belastung für zweizeitige Untersuchungen. Für den Vergleich sind die Mittelwerte des Ruhe-Normalkollektives gestrichelt eingezeichnet. Alle Angaben : $\bar{x} \pm s$

+: Standard-Radioaktivität: die auf 1oo ooo Impulse umgerechnete Menge der vor der Applikation im Bohrloch-Zähler unter reproduzierbaren geometrischen Bedingungen gemessenen ^{201}Tl-Radioaktivität.

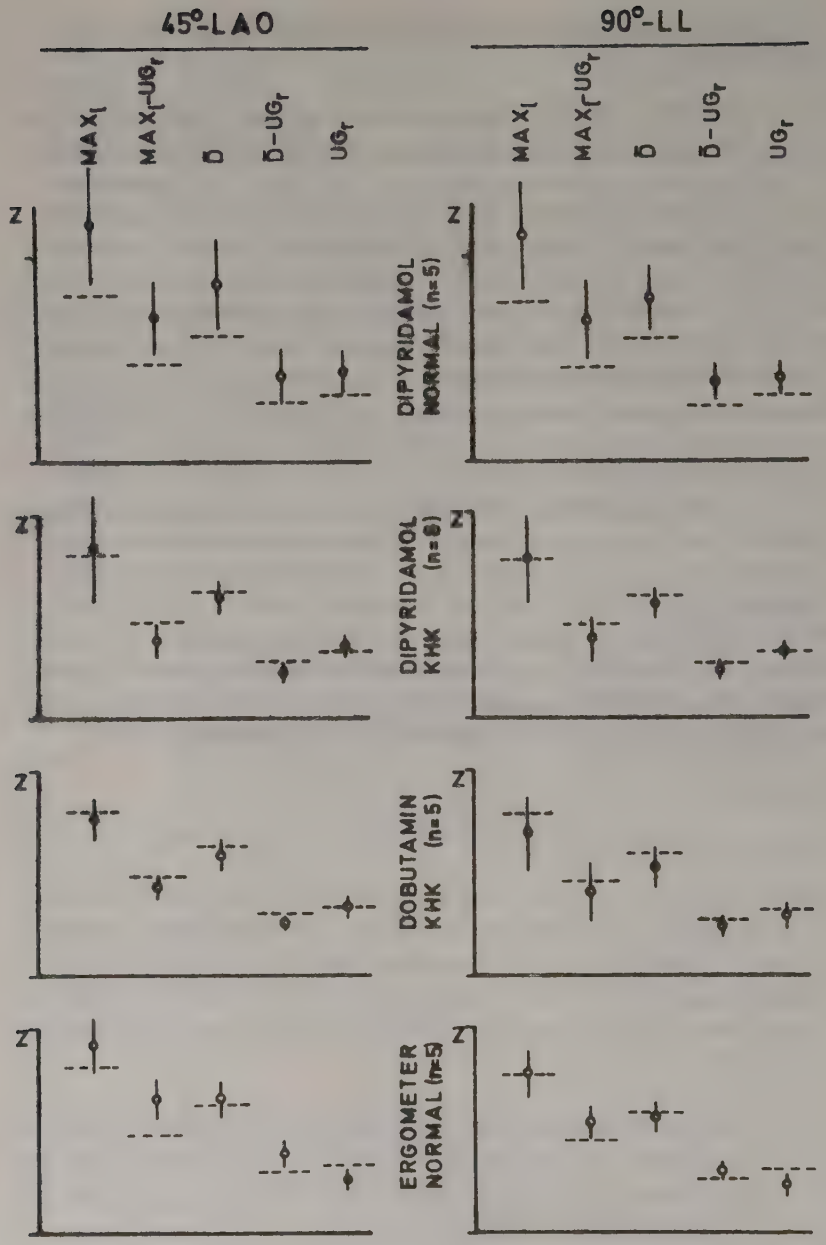


Abb. 18: Legende siehe Vorseite

ABSOLUT-SPEICHER.:	MAX_1	MAX_1-UG_r	$\bar{D}$	$\bar{D}$-UG_r	UG_r
DIPYRIDAMOL ZWEIZEITIG					
NORMAL (n=5):					
45^0/1:	451±111	275± 73[b]	34o± 85[b]	164± 53[a]	176± 39[b]
$9o^0$/2:	425±1o2	268± 74[b]	3o7± 64[b]	149± 34[b]	158± 32[a]
KHK (n=8):					
45^0/1:	327±1o5	152± 29	232± 28	9o± 21	142± 18
$9o^0$/2:	299± 85	148± 42	215± 3o	88± 22	127± 18
DOBUTAMIN ZWEIZEITIG					
KHK (n=5):					
45^0/4:	285± 41	159± 2o	219± 31	93± 11	127± 21
$9o^0$/3:	252± 67	144± 52	191± 38	84± 23	1o8± 21
ERGOMETER ZWEIZEITIG					
NORMAL (n=5):					
45^0/1:	356± 61	252± 39[a]	254± 36	15o± 26[a]	1o4± 17[a]
$9o^0$/2:	3o2± 45	2o7± 32	217± 33	121± 17	95± 21[a]
RUHE-NORMALKOLLEKTIV					
NORMAL (n=15):					
45^0/2:	315± 57	187± 46	242± 43	114± 32	129± 19
$9o^0$/3:	3o2± 4o	177± 28	228± 35	1o3± 21	125± 22

Tabelle 8:

Kollektivmittelwerte der auf Standard-Radioaktivität+ normierten absoluten ^{2o1}Tl-Speicherung unter dem Einfluss von Dipyridamol, Dobutamin und Ergometer-Belastung für zweizeitige Untersuchungen. Die Mittelwerte für das Ruhe-Normalkollektiv sind im letzten Teil der Tabelle zum Vergleich aufgeführt. Alle Angaben in Impulsen / Matrixelement ($\bar{x}\pm s$); 45^0: 45^0-LAO, $9o^0$: $9o^0$-LL; a: $p<o,o5$, b: $p<o,o1$, c: $p<o,oo1$ (t-Test).

+: Die auf 1oo ooo Impulse umgerechnete Menge der vor der Applikation im Bohrloch-Zähler unter reproduzierbaren geometrischen Bedingungen gemessenen ^{2o1}Tl-Radioaktivität.

4.2 KORRELATION ZWISCHEN MAXIMALSPEICHERUNG UND ZÄHLRATENDICHTE

Für die szintimetrische Auswertung von Aufnahmen des linken Ventrikels wurde bisher bei der Quantifizierung von Speicherungsdefekten in der Regel das Maximum der ^{201}Tl-Speicherung als Bezugsparameter gewählt (12, 52).

Im folgenden soll geprüft werden, inwieweit andere Parameter der myokardialen Speicherung geeignet sind, das Maximum (MAX_1) als Bezugsparameter zu substituieren.

Hierzu wurde die Korrelation der Kollektivmittelwerte der Paar-Quotienten des Maximums MAX_1 mit der Speicherungsdichte $\bar{D}$, bzw. die Korrelation ihrer untergrundbereinigten Derivate untersucht, wobei die Paar-Quotienten als Verhältnis der entsprechenden Parameter unter Pharmazeutikum- bzw. Ergometer-Belastung zu den entsprechenden Parametern unter Ruhebedingungen definiert sind.

In die Untersuchungen wurden alle Patientengruppen der zweizeitigen Untersuchungen einbezogen (Dipyridamol: Normal, KHK, Linkshypertrophie, Kardiomyopathie; Dobutamin: KHK; Ergometer: Normal). Die Ergebnisse der verschiedenen Korrelationen und die zugehörigen p-Werte für die Wahrscheinlichkeit, dass eine signifikante Korrelation besteht, sind in Tabelle 9 und Abbildung 19 dargestellt.

Der mit Abstand höchste Korrelations-Koeffizient r besteht zwischen den Parametern MAX_1 und $\bar{D}$ (45°-LAO: r = 0,97, 90°LL: r = 0,99). Ein Unterschied für r in den beiden Projektionen ist nicht nachzuweisen. Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Korrelation ist jeweils auf dem $p<0,001$ Niveau signifikant.

Die Korrelation zwischen den untergrundbereinigten Werten obiger Parameter, sowie zwischen den jeweiligen Parametern ohne und mit Untergrund-Subtraktion ist deutlich geringer als zwischen MAX_1 und $\bar{D}$.

Es fällt auf, dass für 90°-LL fast ausnahmslos höhere Werte für den Korrelations-Koeffizienten nachzuweisen sind als für 45°-LAO.

+: Paar-Quotient: Parameter unter Pharmazeutikum- bzw. Ergometer-Belastung / Parameter unter Ruhebedingungen.

r:	45^{0}-LAO + 90^{0}LL	45^{0}-LAO	90^{0}-LL
$MAX_1 \longleftrightarrow \bar{D}$:	0,98 (+++)	0,97 (+++)	0,99 (+++)
MAX_1-$UG_r \longleftrightarrow \bar{D}$-$UG_r$:	0,95 (++)	0,79 (--)	0,93 (++)
$MAX_1 \longleftrightarrow MAX_1$-$UG_r$:	0,86 (+++)	0,75 (--)	0,98 (+++)
$\bar{D} \longleftrightarrow \bar{D}$-$UG_r$:	0,93 (+++)	0,95 (++)	0,92 (++)
	n = 12	n = 6	n = 6

Tab. 9: Korrelation von Kollektivmittelwerten der Paar-Quotienten+ verschiedener kardialer Parameter, errechnet aus den Patientengruppen der zweizeitigen Untersuchungen (+: p<0,05, ++: p<0,01, +++: p<0,001).

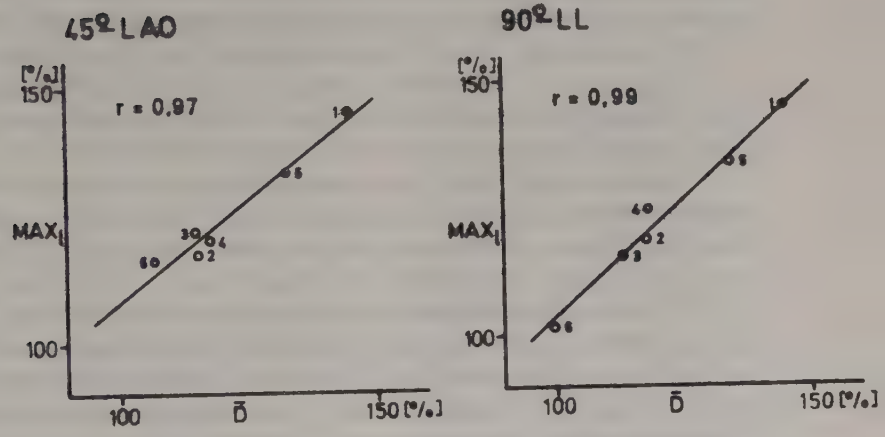


Abb. 19: Darstellung der Beziehung zwischen den Kollektivmittelwerten der Paar-Quotienten+ von MAX_1 und $\bar{D}$ aller zweizeitig untersuchten Patientengruppen mit zugehöriger Regressionsgerade (Dipyridamol: Normal 1), KHK 2), Linkshypertrophie 3), Kardiomyopathie 4); Dobutamin: KHK 5); Ergometer: Normal 6)).

4.3 REGIONALE VERTEILUNG DER MAXIMALSPEICHERUNG DES LINKEN VENTRIKELS

In diesem Abschnitt wird die regionale Verteilung der maximalen ^{201}Tl-Speicherung (MAX_1) des linken Ventrikels (LV), sowie deren Verhalten unter ein- und zweizeitiger Applikation von Dipyridamol und Dobutamin, sowie zweizeitiger Ergometer-Belastung untersucht. Für die einzeitigen Versuchsserien sowie für die zweizeitige Versuchsserie mit Dobutamin wird ausserdem das zeitliche Verhalten der Verteilung von MAX_1 betrachtet.

Für die räumliche Zuteilung der Maximalspeicherung in den Aufnahmen der 45°-LAO und 90°-LL Projektion wurde der LV jeweils in 8 Kreissektoren zu je 45° unterteilt. Die Sektoren 1 - 3 entsprechen der Vorderwand, die Sektoren 4 - 6 der Hinterwand und die Sektoren 7 - 8 der Ventilebene des LV. Die Lage der Ventrikelachse ist durch einen Pfeil markiert (Abbildung 20).

Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 21 - 25 dargestellt. Der Ort der Maximalspeicherung für alle Aufnahmen eines Patienten ist durch Linienverbindung dargestellt (gleiche Projektion: durchgehend, unterschiedliche Projektionen: gestrichelt).

Allgemein gilt, dass eine Lageveränderung von MAX_1 um 1 Sektor keine Aussage bezüglich einer Umverteilung erlaubt, da die Zuordnung zu den 8 Sektoren bei randständiger Lokalisation von MAX_1 mit dieser Fehlerbreite behaftet ist.

Bei der Betrachtung der Abbildungen 21 - 25 fällt auf, dass in den 45°-LAO Aufnahmen bei 8 von 53 Patienten und in den 90°-LL Aufnahmen bei 2 von 53 Patienten ein Wechsel von MAX_1 über 2 oder mehr Sektoren unter Pharmazeutikum- bzw. Ergometer-Einfluss erfolgt. Bezüglich der Lageveränderung der Maximalspeicherung lässt sich keine einheitliche Tendenz erkennen. Auch deren Verteilung auf die einzelnen Versuchsserien und Patientenkollektive ist breit gestreut.

Bemerkenswert ist ferner, dass 5 dieser 10 Lageveränderungen einem mehrgipfligen, d.h. mehrdeutigen MAX_1 entsprechen. Diese sind dadurch charakterisiert, dass gleichzeitig in mehreren voneinander getrennten Sektoren des 16-stufigen Plotter-Ausdruckes Bereiche der höchsten Radioaktivitätsstufe auftreten.

Die Definition der Maximalspeicherung erfolgt in diesen Fällen über die maximale Anzahl zusammenhängender Matrixelemente des Ausdruckes.

Eine Lageveränderung von MAX_1 bei einer solchen Konstellation ist mit grosser Wahrscheinlichkeit zufallsbedingt, da schon ein geringer Einfluss einer inhomogenen Untergrund-Überlagerung ausreicht unter diesen Bedingungen eine Lageveränderung vorzutäuschen.

Bei Berücksichtigung dieser Einschränkungen verbleiben 5 Patienten mit einer Lageveränderung von MAX_1; diese sind in Tabelle 1o aufgeführt.

Der Parameter Δ gibt die Grösse der Graustufen-Differenz an, die zwischen der Aufnahme in Ruhe und der Aufnahme unter Pharmazeutikum- bzw. Ergometer-Belastung am Ort der Maximalspeicherung der Ruhe-Aufnahme besteht. Eine Graustufe entspricht ca. 6 % der Maximalspeicherung, wobei zu berücksichtigen ist, dass schon eine Speicherungsabnahme um weniger als 6 % zur Rückstufung um eine Graustufe führen kann.

Bei der Untersuchung der Verschiebungen von MAX_1 in den einzelnen Versuchsreihen und den verschiedenen Patientenkollektiven mit Hilfe des Vorzeichen-Testes (unabhängige Differenzen verbundener Zufallsstichproben nicht normalverteilter Grundgesamtheiten) ergibt sich in keinem Fall eine signifikante Veränderung in der Lage der Maximalspeicherung ($p<o,o5$).

Um die örtliche Verteilungsfunktion der maximalen ^{2o1}Tl-Speicherung in den einzelnen Projektionen zu bestimmen, wurden aufgrund des Fehlens signifikanter Unterschiede zwischen den einzelnen Kollektiven und des fehlenden Einflusses der Pharmazeutikum- bzw. Ergometer-Belastung auf die Verteilung von MAX_1 alle Patienten der verschiedenen Untersuchungsserien zu 2 neuen Kollektiven (Ruhe, Pharmazeutikum + Ergometer) aufsummiert. Standen in einer Projektion mehrere Aufnahmen zur Verfügung (Zeitverlauf) so wurde jeweils nur eine Aufnahme gewertet. Das Ergebnis ist in Abbildung 26 dargestellt.

Für die 45^o-LAO Projektion ergibt sich interpolativ aufgrund des symmetrischen Verhaltens der Verteilungsfunktion, dass sowohl unter Ruhebedingungen als auch unter

Pharmazeutikum- bzw. Ergometer-Einfluss MAX_1 am häufigsten in der Mitte des Sektors 4 (spitzennahe Hinterwand) gelegen ist. Dies entspricht ca. 20^0 Abweichung von der Ventrikelachse in posterolateraler Richtung (Abbildung 2o).

Der entsprechende Ort für die 90^0-LL Projektion ist der Sektor 5 (Hinterwand). Aufgrund der asymmetrischen Verteilung um diesen Sektor liegt das Maximum der Verteilungsfunktion wahrscheinlich nicht in der Mitte dieses Sektors, sondern verschoben gegen die Grenze zu Sektor 4. Dies entspricht ca. 60^0 Abweichung von der Ventrikelachse in posteriorer Richtung (Abbildung 2o).

Nebenmaxima der Verteilungsfunktion treten nicht auf. Die Halbwertsbreite der Verteilungsfunktion von MAX_1 (volle Breite bei halbem Maximalwert) entspricht ca. 90^0 des Kreisbogens der Silhouette des LV.

VS	KOLL	MF	PR	Δ	KORONAR-STENOSEN
DIP II	KHK	Normokinesie	45^0	1	LAD 25+,
	KHK	Aneurysma	45^0	1	LAD 9o, CFA 9o K, RCA 25
	KMP	Normokinesie	45^0	1	--
DOB I	KMP	Normokinesie	90^0	2	--
ERG II	NORM	Normokinesie	45^0	2	--

Tab. 1o: Patienten mit Lageveränderung des Ortes der Maximalspeicherung (MAX_1).

VS: Versuchsserie
KOLL: Grundkrankheit
MF: Myokardfunktion
PR: Projektion
Δ : Graustufen-Differenz
KHK: Koronare Herzkrankheit
KMP: Kardiomyopathie
NORM: Normal
DIP: Dipyridamol
DOB: Dobutamin
ERG: Ergometer
I: einzeitige VS
II: zweizeitige VS
K: Kollateralen
+: % vom Ø

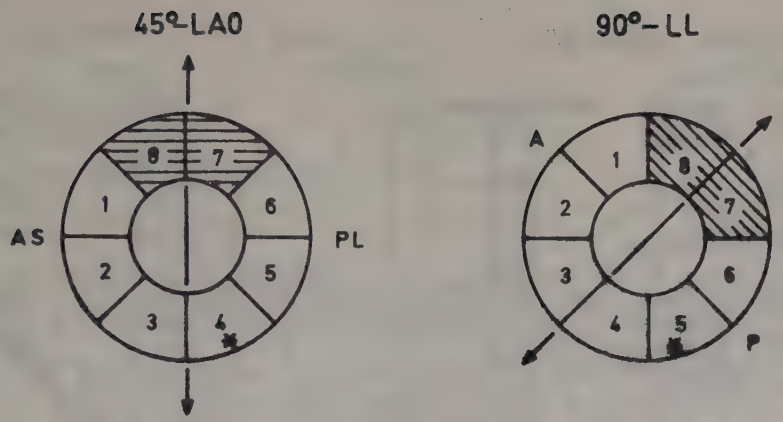


Abb. 2o: Schematische Darstellung des linken Ventrikels und dessen Unterteilung in 8 Sektoren. Die Pfeile geben die Lage der Ventrikel-Längsachse an. Die Sterne markieren den Ort für den die Verteilungsfunktion der Maximalspeicherung ihren grössten Wert aufweist (A: anterior, P: posterior, S: septal, L: lateral).

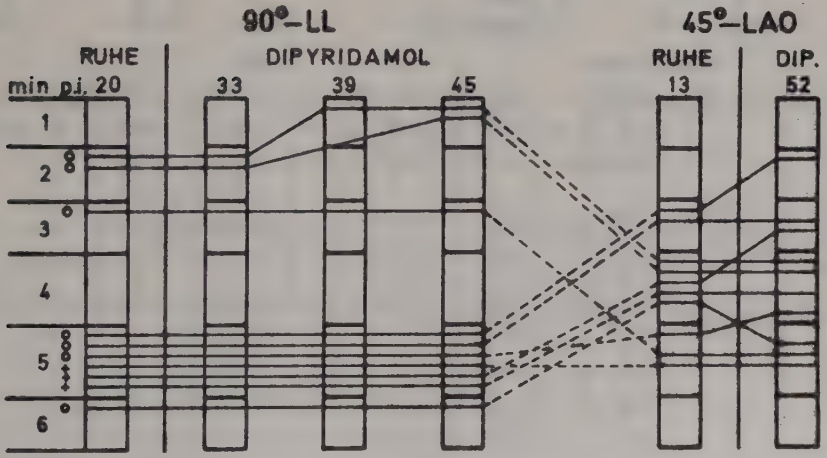


Abb. 21: Dipyridamol einzeitig: Ort der Maximalspeicherung des LV; +: Normal, o: KHK (Legende nach Abbildung 22).

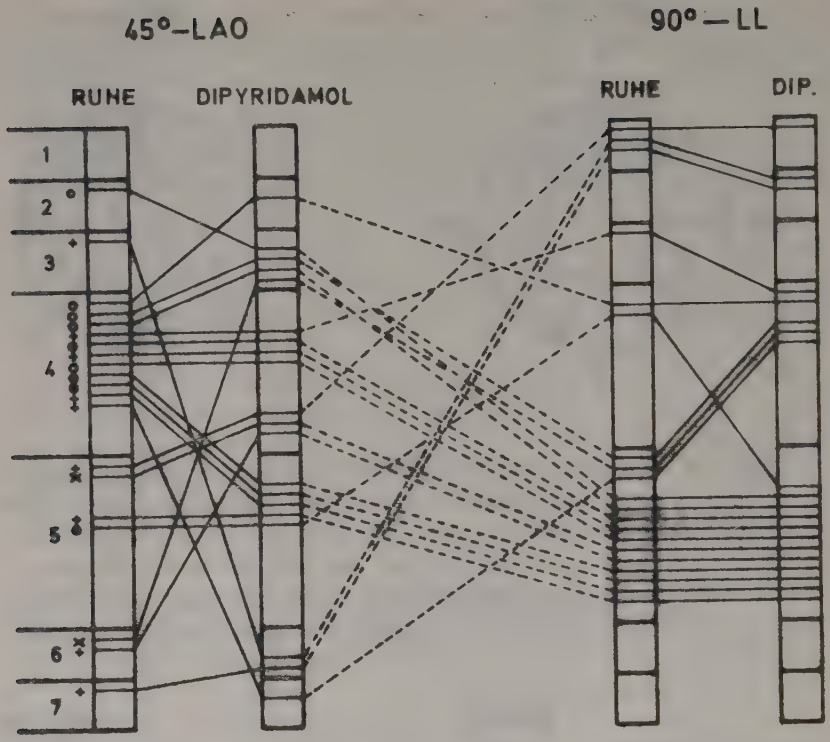


Abb. 22: Dobutamin zweizeitig: Ort der Maximalspeicherung des LV; o: Normal, +: KHK, •: Linkshypertrophie, x: Kardiomyopathie (Legende siehe unten).

Legende zu den Abbildungen 21 - 25:

Verteilung des Ortes der myokardialen Maximalspeicherung auf die 8 Kreissektoren des linken Ventrikels (LV) in Ruhe und nach Pharmazeutikum- bzw. Ergometer-Belastung. Der Ort der Maximalspeicherung (MAX_1) für alle Aufnahmen eines Patienten ist durch Linienverbindung dargestellt (gleiche Projektion: durchgehend, verschiedene Projektionen: gestrichelt). Die verschiedenen Grundkrankheiten sind durch Symbole beschrieben (Versuchsablaufschema siehe Abbildung 5).

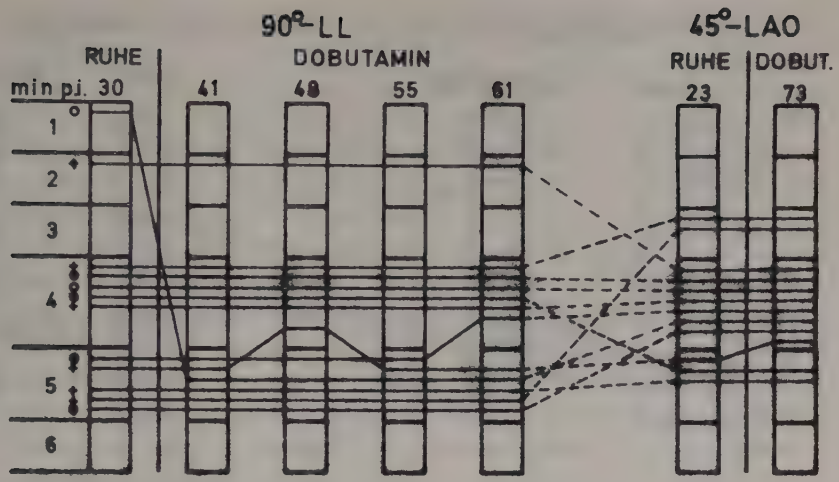


Abb. 23: Dobutamin einzeitig: Ort der Maximalspeicherung des LV; +: KHK, o: Kardiomyopathie, •: Linkshypertrophie (Legende nach Abbildung 22).

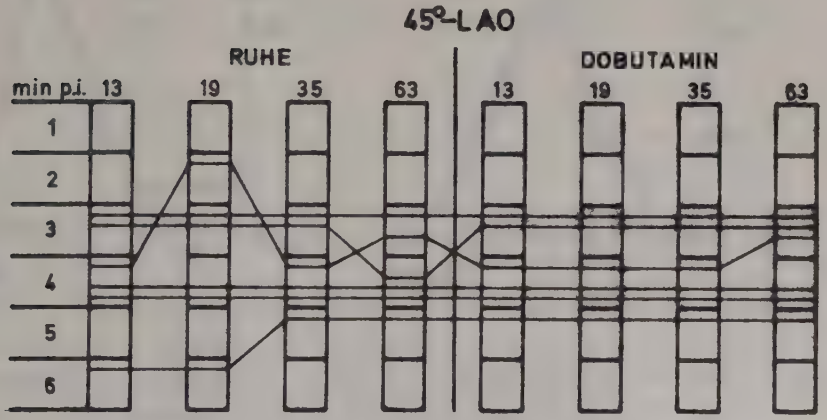


Abb. 24: Dobutamin zweizeitig: Ort der Maximalspeicherung des LV; alle Patienten: KHK (Legende nach Abbildung 22).

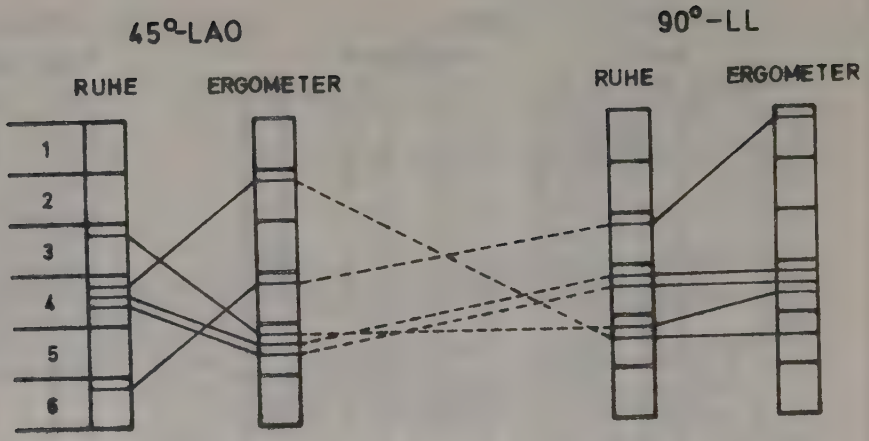


Abb. 25: Ergometer zweizeitig: Ort der Maximalspeicherung des LV; alle Patienten: Normal (Legende nach Abbildung 22).

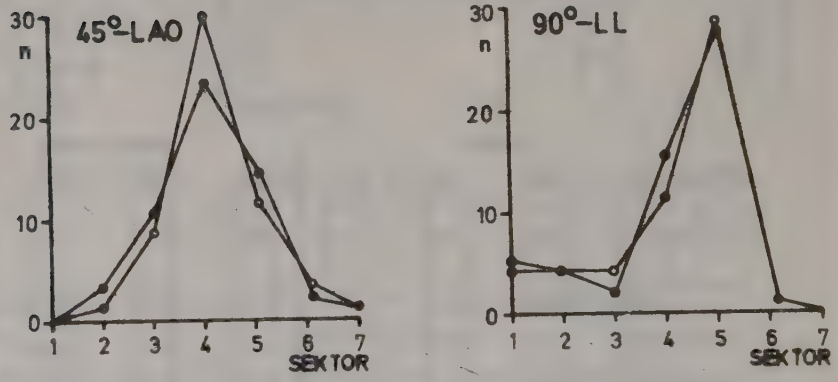


Abb. 26: Verteilung des Ortes der myokardialen Maximalspeicherung auf die Kreissektoren des linken Ventrikels (LV) unter Ruhebedingungen und nach Pharmazeutikum- sowie Ergometer-Belastung (Aufsummierung aller Patienten der ein- und zweizeitigen Untersuchungen (n=52); Sektorenanordnung siehe Abbildung 2a).

4.4 NORMALWERTE DER REGIONALEN MINIMALSPEICHERUNG DES LINKEN VENTRIKELS

Zur Bestimmung der Normalwerte der myokardialen ^{201}Tl-Minimalspeicherung als Prozentsatz des Speicherungsmaximums MAX_1 für die einzelnen Wandabschnitte des LV wurde ein Kollektiv von Normalpatienten (n=15) untersucht.

Mittelwert, Standardabweichung und die $\bar{x}$-2s Grenze sind in Tabelle 11 aufgelistet. Das Vorliegen einer Normalverteilung wurde durch Auftrag auf Wahrscheinlichkeitspapier nachgewiesen. Ergänzend werden die untergrundbereinigten Normalwerte (MIN_r) nach Subtraktion von UG_r angegeben ($MIN_r = (MIN-UG_r)/(MAX_1-UG_r)$).

Folgende Wandabschnitte werden betrachtet: 90°-LL: anterior (A), posterior (P), apical (AP), lateral (L); 45°-LAO: antero-

MIN/MAX$_1$:		OHNE UG-SUBTRAKTION $\bar{x}\pm s$	OHNE UG-SUBTRAKTION $\bar{x}$-2s	MIT UG-SUBTRAKTION $\bar{x}\pm s$	MIT UG-SUBTRAKTION $\bar{x}$-2s
90°-LL:	A:	77,1± 5,2	66,7	59,9± 8,8	42,3
	AP:	80,5± 5,6	69,3	65,6± 9,7	46,2
	P:	81,6± 7,1	67,4	67,2±13,4	40,4
	L:	68,8± 5,5	57,8	44,7±11,8	21,1
45°-LAO:	AS:	77,0± 7,2	62,6	59,1±14,5	30,1
	PL:	81,8± 5,5	70,8	67,3± 9,8	47,7
A-P:	AL:	78,6± 6,7	65,2	54,1±13,5	27,1
	PS:	81,0± 7,6	65,8	60,2±14,1	32,0
	AP:	79,5± 6,0	67,5	56,0±16,5	23,0
30°-RAO:	A:	76,7± 6,6	63,5	54,7±11,6	31,5

Tab. 11: Normalwerte der ^{201}Tl-Minimalspeicherung des LV als Prozentsatz des Speicherungsmaximums MAX_1 ohne und mit Untergrundsubtraktion (UG_r) (n=15). Wandabschnitte: A: anterior, P: posterior, AP: apical, L: lateral, AS: anteroseptel, AL: anterolateral, PS: posteroseptal, PL: posterolateral.

septal (AS), posterolateral (PL); A-P: anterolateral (AL), posteroseptal (PS), apical (AP); 30^0-RAO: anterior (A).

Die mittlere minimale ^{201}Tl-Speicherung aller untersuchten randbildenden Wandabschnitte liegt in einem Bereich zwischen 76,7 % und 81,8 % des Speicherungsmaximums MAX_1 und damit deutlich über der Speicherung des zentralen Wandabschnittes in 90^0-LL (lateral) von 68,8 %.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung, bei der die Speicherungsminima aus den entsprechenden Graustufensymbolen des Plotter-Ausdruckes abgelesen wurden (16 Graustufen und 50 % Cut-Off), sind in bezug auf die jeweiligen Mittelwerte in guter Übereinstimmung mit den von Büll et al. (12, 13, 14) angegebenen Daten (Bestimmung der Speicherungsminima aus den Zählrateninhalten der entsprechenden Matrixelemente).

Die durch die Bestimmung aus der Graustufenleiter resultierende Reduzierung der Speicherungsminima um eine halbe Graustufe (ca. 1,8 %) gegenüber den aus den Speicherungsinhalten der Matrixelemente gewonnenen Werten ist zu berücksichtigen. Jedoch kommt dieser Differenz angesichts der Grösse der Standardabweichung s keine grosse Bedeutung zu.

4.5 REGIONALE MINIMALSPEICHERUNG OHNE UND MIT UNTERGRUND-SUBTRAKTION

Wurden bisher Parameter untersucht die Aussagen über das Verhalten des linksventrikulären Myokards als Einheit erlauben, so gibt dieser Abschnitt Auskunft über die regionale Verteilung des ^{201}Tl in den verschiedenen Wandabschnitten des LV.

Untersucht wurde das Verhalten der Minimalspeicherung (MIN) unter Ruhebedingungen, sowie deren Veränderung unter dem Einfluss von Dipyridamol, Dobutamin und Ergometer-Belastung. Die Speicherungsminima sind auf das absolute Speicherungsmaximum der jeweiligen Aufnahme normiert und werden als Prozentanteil

von MAX_1 angegeben.

Weiterhin wurde der Einfluss der Untergrund-Subtraktion (UG_r) auf das Verhalten der Minimalspeicherung (MIN / MAX_1 → (MIN-UG_r) / (MAX_1-UG_r)) und soweit möglich deren Veränderung in Abhängigkeit von der Zeit untersucht.

Das Maximum MAX_1 wurde als Bezugsgrösse gewählt, da dieses unter Ruhebedingungen nach Büll et al. (12) einen Bildparameter mit grosser Konstanz darstellt.

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in den Tabellen 12 - 17 und den Abbildungen 27 - 3o dargestellt. Zur Erleichterung eines Vergleiches sind in den Abbildungen die Mittelwerte des Ruhe-Normalkollektives gestrichelt eingezeichnet. Signifikante Unterschiede beim Paarvergleich (t-Test für verbundene Stichproben) sind in den Tabellen durch Buchstaben gekennzeichnet. Das Vorliegen einer Normalverteilung wurde für Kollektive mit n≥7 durch Auftrag auf Wahrscheinlichkeitspapier nachgewiesen, für Kollektive mit n<7 postuliert.

Legende zu den Tabellen 12 - 17

Die Wandabschnitte des linken Ventrikels werden durch folgende Abkürzungen bezeichnet: A: anterior, AP: apical, P: posterior, L: lateral, AS: anteroseptal, PL: posterolateral.

Die Wandabschnitte A ($9o^o$-LL) und AS (45^o-LAO) sowie P ($9o^o$-LL) und PL (45^o-LAO) sind jeweils in der gleichen Spalte aufgelistet.

Die Indices hinter der Projektionsangabe beziehen sich auf die laufende Numerierung der Aufnahme in ihrer zeitlichen Abfolge (siehe auch Abbildung 5).

Signifikante t-Test-Unterschiede (t-Test für verbundene Stichproben) von Kollektivmittelwerten sind für den Paarvergleich (Parameter unter Pharmazeutikum- bzw. Ergometer-Belastung ↔ Parameter unter Ruhebedingungen) durch Buchstaben gekennzeichnet (a: p<o,o5, b: p<o,o1, c: p<o,oo1).

4.5.1 Dipyridamol einzeitig

Es wurde ein Kollektiv von KHK-Patienten (n=7) untersucht. Die jeweils erste Aufnahme jeder Projektion stellt die Ruhe- bzw. Vergleichs-Aufnahme dar. Auf diese Aufnahme bezieht sich der Vergleich beim gepaarten t-Test (Versuchsablaufschema siehe Abbildung 5).

Weder ohne noch mit Untergrund-Subtraktion sind beim Paarvergleich signifikante Veränderungen der minimalen ^{201}Tl-Speicherung durch Dipyridamol im Zeitverlauf nachzuweisen (Tabelle 12).

Durch einzeitige Applikation von Dipyridamol lässt sich somit keine Veränderung der lokalen Speicherungsminima gegenüber Ruhebedingungen induzieren.

MIN/MAX_1:		A + AS	AP	P + PL	L
KHK (n=7):		ohne Untergrund-Subtraktion			
45°/1:	Ruhe	74,4±10,6		77,9± 5,2	
90°/2:		77,4± 7,9	78,2± 5,5	83,0± 3,1	73,0± 7,1
90°/3:		79,1±10,5	80,7± 4,3	82,3± 3,7	73,8± 7,2
90°/4:	Dipyri-	77,5± 8,8	79,3± 6,2	82,3± 3,6	71,2± 7,3
90°/5:	damol	79,5± 8,9	81,0± 5,1[a]	82,1± 3,6	74,2± 6,8
45°/6:		73,4±13,3		75,5± 7,2	
		mit Untergrund-Subtraktion			
45°/1:	Ruhe	64,6±13,7		69,0± 7,1	
90°/2:		62,0±13,3	63,4± 9,0	71,6± 4,3	54,3±13,1
90°/3:		63,6±17,6	66,2± 7,5	69,1± 5,8	54,0±12,6
90°/4:	Dipyri-	60,6±16,0	64,2±10,8	69,1± 6,8	49,5±14,3
90°/5:	damol	63,7±15,9	66,6± 8,8	68,5± 5,4	54,3±12,7
45°/6:		58,9±20,0		62,1±11,0	

Tab. 12: Dipyridamol einzeitig: zeitlicher Verlauf der MIN/MAX_1-Quotienten ohne und mit Subtraktion von UG_r (Legende siehe Vorseite).

4.5.2 Dipyridamol zweizeitig

Es wurden 2 Patientengruppen untersucht: Normal (n=5) und KHK (n=8). Die Gruppe der Koronarkranken wurde je nach Stenosierung eines der 3 Haupt-Koronararterienäste (LAD, CFA, RCA) in 3 Untergruppen aufgeteilt. Dabei wurden Stenosen grösser oder gleich 9o % des Arteriendurchmessers berücksichtigt.

4.5.2.1 Normal-Kollektiv

Für keinen der untersuchten Wandabschnitte der Projektionen 45^{o}-LAO und $9o^{o}$-LL lässt sich unter Dipyridamol-Einfluss eine signifikante Veränderung der Minimalspeicherung gegenüber Ruhebedingungen feststellen (Tabelle 13, Abbildung 27). Nach Untergrund-Subtraktion tritt ein Trend zur Anhebung der Minimalspeicherung unter Dipyridamol auf, der jedoch nicht

MIN/MAX_1:		A + AS	AP	P + PL	L
NORMAL (n=5):		ohne Untergrund-Subtraktion			
45^{o}/1:	Ruhe	79,o± 6,6		85,8± 4,7	
$9o^{o}$/2:		7o,o± 6,5	77,7± 6,3	86,4± 4,9	65,7± 4,3
45^{o}/1:	Dipyri-	87,3± 6,o		85,1± 3,9	
$9o^{o}$/2:	damol	67,3± 9,4	79,4± 4,9	89,2± 3,7	65,9± 1,4
		mit Untergrund-Subtraktion			
45^{o}/1:	Ruhe	61,5±14,8		74,4± 7,8	
$9o^{o}$/2:		48,3±12,o	61,5±11,6	76,5± 8,3	4o,3±12,1
45^{o}/1:	Dipyri-	79,2± 9,5		75,5± 6,4	
$9o^{o}$/2:	damol	47,6±15,5	67,2± 7,o	82,9± 5,2	45,3± 5,2

Tab. 13: Dipyridamol zweizeitig: MIN/MAX_1-Quotienten ohne und mit Untergrund-Subtraktion (UG_r); Legende vor Tabelle 12.

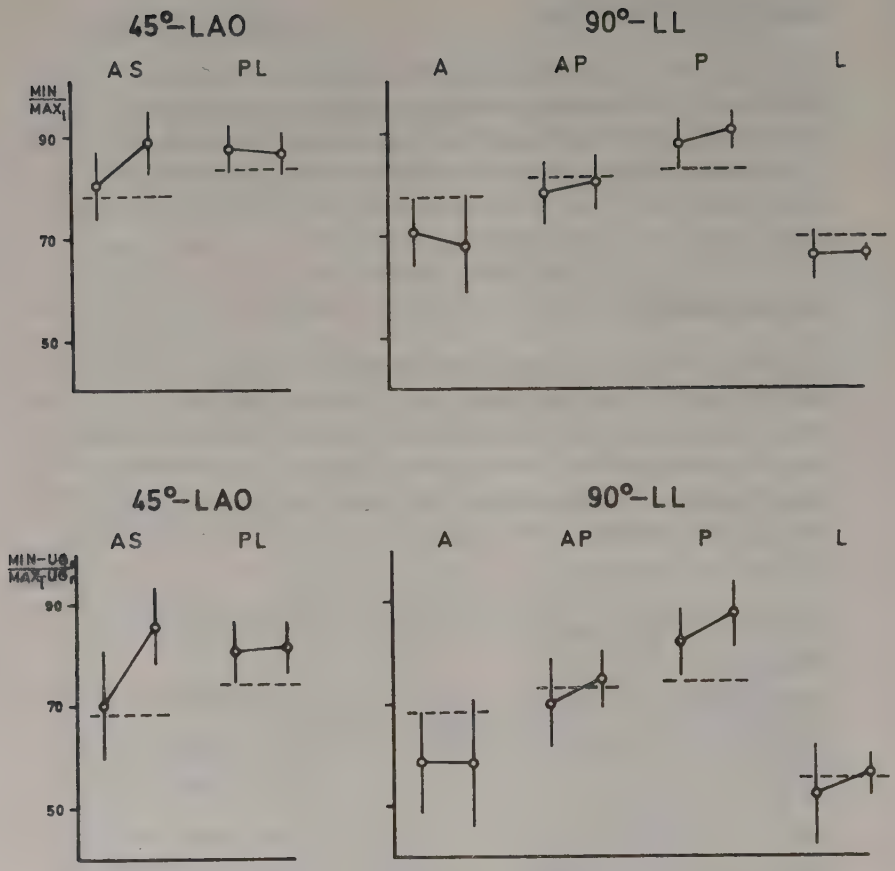


Abb. 27: Veränderung der MIN/MAX_1-Quotienten eines Normalkollektives (n=5) bei zweizeitiger Dipyridamol-Belastung ohne (oben) und mit (unten) Untergrund-Subtraktion (UG_r). Der jeweils linke Wert gibt die Verhältnisse unter Ruhebedingungen, der rechte Wert die nach Dipyridamol-Applikation wieder. Alle Werte: $\bar{x}\pm s$; gestrichelt: Mittelwert des Ruhe-Normalkollektives (AS: anteroseptal, PL: posterolateral, A: anterior, AP: apical, P: posterior, L: lateral).

statistisch abgesichert werden kann.

MIN/MAX_1:		A + AS	AP	P + PL	L
LAD-STENOSE (n=6):					
45^0/1:	Ruhe	68,5± 6,3		76,3± 6,5	
90^0/2:	Ruhe	→70,2±15,8	71,5±14,0	80,8± 8,3	67,3±12,4
45^0/1:	Dipyri-	68,3± 9,5		77,8±10,0	
90^0/2:	damol	→66,0±18,3	70,5±15,6	75,5± 4,9	69,8± 8,1
CFA-STENOSE (n=4):					
45^0/1:	Ruhe	68,8± 8,1		→76,3± 6,5	
90^0/2:	Ruhe	70,0±16,1	72,3±12,3	77,3± 7,8	66,0± 8,5
45^0/1:	Dipyri-	69,8±11,6		→75,0±11,4	
90^0/2:	damol	66,3±13,7	71,3±11,6	74,0± 5,0	69,3± 9,2
RCA-STENOSE (n=2):					
45^0/1:	Ruhe	70,0		73,0	
90^0/2:	Ruhe	77,0	79,5	→71,0	69,0
45^0/1:	Dipyri-	72,0		68,5	
90^0/2:	damol	74,5	76,5	→70,5	72,5

Tab. 14: Dipyridamol zweizeitig: MIN/MAX_1-Quotienten ohne Untergrund-Subtraktion. Aufspaltung nach Stenosen der Hauptarterienäste (≥90 %); Legende vor Tabelle 12.

Legende zu den Abbildungen 28 und 29:

1. Spalte:	Ort der Stenose	P:	proximal
2. Spalte:	Kollateralenversorgung	D:	distal
3. Spalte:	Wandbewegung mit Ortsangabe	N:	Normokinesie
---:	$\bar{x}$-2s (Ruhe-Normalkollektiv)	HYP:	Hypokinesie
+:	Angina pectoris unter Dipyr.	AK:	Akinesie
K:	Kollateralen	AN:	Aneurysma

4.5.2.2 KHK-Kollektiv

Die Ergebnisse für das untersuchte KHK-Kollektiv sind in Tabelle 14 dargestellt. Patienten mit mehr als einer stenosierten Koronararterie erscheinen jeweils in mehreren Gruppen. Die für den Nachweis von Störungen der Blutversorgung durch die Hauptstämme der Koronararterien besonders geeigneten Wandabschnitte sind durch Pfeile gekennzeichnet (siehe auch Tabelle 4).

Die Gruppe der RCA-Stenosen wurde trotz der geringen Patientenzahl (n=2) der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.

Der Vergleich der 3 Gruppen zeigt, dass eine signifikante Veränderung der Minimalspeicherung in keinem der untersuchten Wandabschnitte auftritt (nur für LAD und CFA nachgewiesen).

Bei isolierter Betrachtung der durch Pfeile in Tabelle 14 gekennzeichneten Wandabschnitte lässt sich durchgehend ein schwach ausgeprägter Trend für eine Abnahme der Minimalspeicherung unter Dipyridamol erkennen. Ein ähnliches Verhalten zeigen jedoch auch die entsprechenden Wandabschnitte des Normalkollektives (KHK: -1,4 %, Normal: -1,9 %).

Das Verhalten der Minimalspeicherung bei Stenosen der Haupt-Koronararterienäste ist in Abbildung 28 explizit für jeden Patienten unter Angabe des Ortes der Stenose, der Kollateralenversorgung und der Wandbewegungsstörung dargestellt.

Es zeigt sich, dass eine verringerte ^{201}Tl-Speicherung ($MIN/MAX_1 < \bar{x}-2s$ des Ruhe-Normalkollektives) nur bei Patienten mit avitalen Myokardanteilen (Akinesie, Aneurysma) auftritt (Ausnahme: ein Patient mit Normokinesie und Angina pectoris nach Dipyridamol-Applikation). Patienten mit Kollateralenversorgung und vitalem Myokard zeigen ausnahmslos normale Speicherungswerte.

Beim Paarvergleich zeigt sich kein einheitliches Verhalten der Minimalspeicherung. In der Mehrzahl der Fälle besteht jedoch, wie oben bereits für das kollektive Verhalten festgestellt, eine Tendenz zur Verringerung der ^{201}Tl-Speicherung unter Dipyridamol-Einfluss.

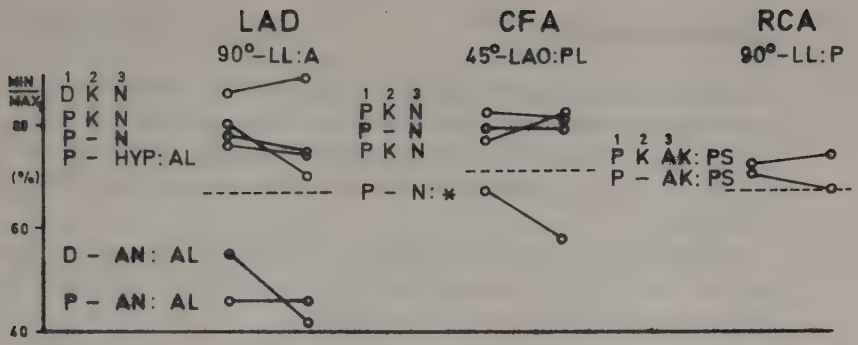


Abb. 28: Dipyridamol zweizeitig: MIN/MAX_1-Quotienten der Patienten mit Stenosen ≥ 9o %. Minimalspeicherung ohne Untergrund-Subtraktion (links ohne Dipyridamol, rechts mit Dipyridamol) in den abhängigen Wandabschnitten der Haupt-Koronararterienäste und deren Abhängigkeit von der Vitalität des Myokards (Legende nach Tabelle 14).

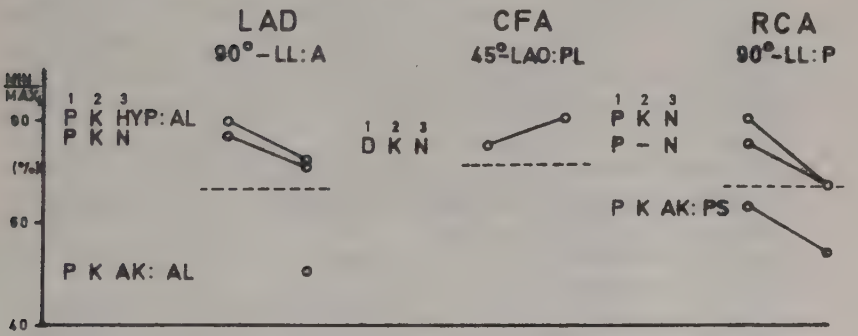


Abb. 29: Dobutamin zweizeitig: MIN/MAX_1-Quotienten der Patienten mit Stenosen ≥ 75 %. Minimalspeicherung ohne Untergrund-Subtraktion (links ohne Dobutamin, rechts mit Dobutamin) in den abhängigen Wandabschnitten der Haupt-Koronararterienäste und deren Abhängigkeit von der Vitalität des Myokards (Legende nach Tabelle 14).

4.3.3 Dobutamin einzeitig

Die einzeitigen Untersuchungen mit Dobutamin wurden an einem KHK-Kollektiv (n=6) vorgenommen.

Wie bei der einzeitigen Dipyridamol-Untersuchung stellt auch hier die jeweils erste Aufnahme jeder Projektion die Ruhe-Aufnahme dar.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 dargestellt. Sowohl ohne als auch mit Untergrund-Subtraktion lassen sich beim Paarvergleich keine signifikanten Veränderungen der Speicherungsminima relativ zu Ruhebedingungen feststellen.

MIN/MAX_1:		A + AS	AP	P + PL	L
KHK (n=6):		ohne Untergrund-Subtraktion			
45°/1:	Ruhe	76,7± 8,3		76,0± 8,4	
90°/2:		76,7± 9,2	80,5± 6,6	80,4± 5,9	77,9± 4,2
90°/3:		75,0±10,5	79,5± 7,3	79,3± 4,5	78,8± 5,0
90°/4:		74,8±10,5	83,6± 5,8	79,9± 8,2	76,5± 4,4
90°/5:	Dobutamin	78,3± 9,5	83,4± 3,5	79,5± 6,4	78,4± 5,7
90°/6:		76,4± 9,9	83,3± 5,6[a]	79,5± 6,5	77,1± 6,5
45°/7:		73,6± 8,9		74,9± 5,2	
		mit Untergrund-Subtraktion			
45°/1:	Ruhe	55,0±15,4		54,6±13,2	
90°/2:		60,0±15,5	66,5±11,9	66,3±10,7	62,0± 8,3
90°/3:		59,5±17,4	66,2±11,6	65,6± 8,0	65,0± 7,9
90°/4:		59,0±17,0	72,7± 9,4	65,8±15,5	60,5± 8,4
90°/5:	Dobutamin	63,3±16,5	72,1± 6,3	65,1±12,6	63,5±10,6
90°/6:		60,4±17,5	72,8± 9,4[a]	65,7±11,6	61,7±11,5
45°/7:		54,7±15,1		57,7± 5,1	

Tab. 15: Dobutamin einzeitig: zeitlicher Verlauf der MIN/MAX_1-Quotienten ohne und mit Subtraktion von UG_r (Legende vor Tabelle 12).

4.5.4 Dobutamin zweizeitig

Untersucht wurde eine Gruppe koronarkranker Patienten (n=5). Analog der zweizeitigen Dipyridamol-Untersuchung wurde eine Aufteilung bezüglich der stenosierten Koronararterien (LAD, CFA, RCA) vorgenommen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 und

MIN/MAX_1:		A + AS	AP	P + PL	L
KHK (n=5):		ohne Untergrund-Subtraktion			
45°/1:		72,8± 2,3		76,0± 6,2	
45°/2:		72,0± 9,5		76,2± 4,4	
90°/3:	Ruhe	78,3± 7,7	82,4± 9,1	80,5± 8,2	76,6± 9,0
45°/4:		71,1± 4,9		73,5± 6,1	
45°/5:		72,4± 6,4		75,5± 7,9	
45°/1:		70,9± 9,6		73,2± 7,8	
45°/2:		68,7± 4,7		72,2± 7,1	
90°/3:	Dobutamin	72,8± 8,9	77,8±10,3	71,2± 9,4[a]	69,6± 9,4
45°/4:		66,6± 7,9		72,1± 6,8	
45°/5:		70,4± 5,3		74,2± 8,8	
		mit Untergrund-Subtraktion			
45°/1:		39,0± 6,9		46,1±15,4	
45°/2:		41,8±19,3		50,4± 9,2	
90°/3:	Ruhe	59,8±13,1	67,3±16,6	64,1±14,6	56,9±14,6
45°/4:		43,4±10,3		48,1±14,0	
45°/5:		47,7±10,8		53,5±15,1	
45°/1:		41,7±16,8		45,9±15,7	
45°/2:		40,3± 8,5		46,5±15,6	
90°/3:	Dobutamin	54,1±14,2	62,7±17,0	51,7±13,3	48,1±15,6
45°/4:		38,3±14,6		48,4±13,3	
45°/5:		46,8± 5,9		53,3±16,2	

Tab. 16: Dobutamin zweizeitig: Zeitverlauf der MIN/MAX_1-Quotienten ohne und mit Subtraktion von UG_T (Legende nach Tabelle 12).

Abbildung 29 dargestellt (alle Stenosen ≥75 % des Durchmessers).

Wie bei Dipyridamol zeigt sich auch für Dobutamin, dass eine verringerte Minimalspeicherung nur für avitales Myokard nachzuweisen ist. Beim Paarvergleich zeigt sich unter Dobutamin ein Trend zur Verringerung der Minimalspeicherung analog dem unter Dipyridamol (infolge der geringen Patientenzahl erfolgt hier lediglich eine deskriptive Beschreibung).

Nach Aufsummierung aller KHK-Patienten ohne Differenzierung

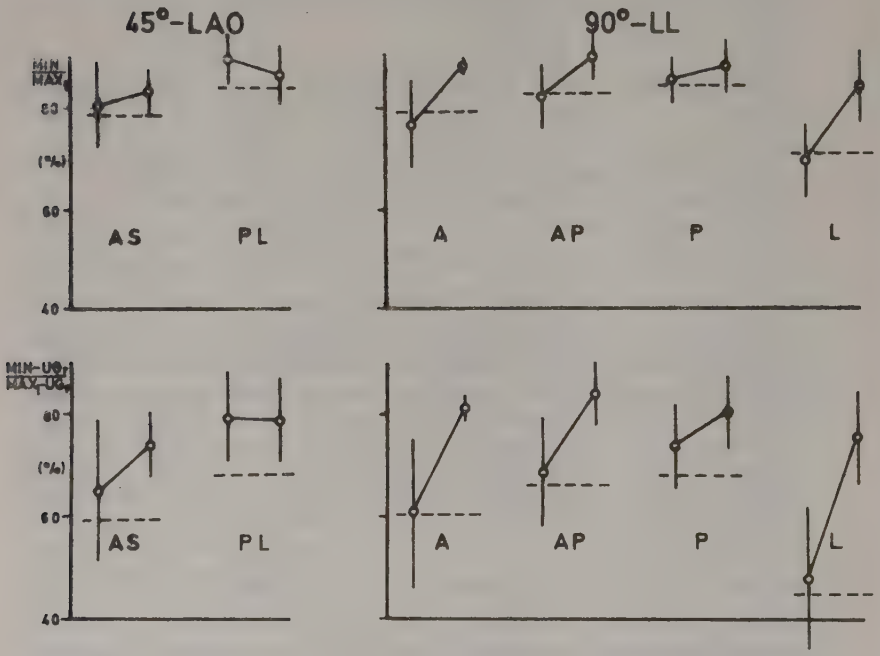


Abb. 30: Veränderung der MIN/MAX_1-Quotienten eines Normalkollektives (n=5) bei zweizeitiger Ergometer-Belastung ohne (oben) und mit (unten) Untergrund-Subtraktion (UG_r); 1. Wert: Ruhe, 2. Wert: Ergometer. Alle Werte: $\bar{x} \pm s$; gestrichelt: Mittelwert des Ruhe-Normalkollektives (AS: anteroseptal, PL: posterolateral, A: anterior, AP: apical, P: posterior, L: lateral).

des Ortes der Stenose zeigt sich der Trend einer Abnahme der Minimalspeicherung auch für alle Wandabschnitte des Gesamt-Kollektives (Tabelle 16). Eine statistische Absicherung dieses Ergebnisses ($p<0,05$) gelingt jedoch nicht.

4.5.5 Ergometer zweizeitig

Untersucht wurde ein Kollektiv von Normalpatienten (n=5). Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 und Abbildung 30 zusammengefasst.

Im Vergleich mit dem Ruhe-Normalkollektiv ergibt sich eine signifikante Zunahme der Minimalspeicherung für fast alle Wandabschnitte der 90°-LL Projektion.

Beim Paarvergleich besteht ein deutlicher Trend zur Zunahme der minimalen ^{201}Tl-Speicherung (+7 %) der sich nach Untergrund-Subtraktion weiter verstärkt (+13 %).

MIN/MAX_1:		A + AS	AP	P + PL	L
NORMAL (n=5):		ohne Untergrund-Subtraktion			
45°/1:	Ruhe	79,0± 8,4		87,6± 4,4	
90°/2:	Ruhe	75,7± 8,7	80,3± 6,0	83,4± 4,3	68,2± 6,8
45°/1:	Ergometer	81,5± 3,5		84,5± 5,8	
90°/2:	Ergometer	86,6± 1,7	88,2± 4,7	85,8± 5,2	82,7± 6,8[a]
		mit Untergrund-Subtraktion			
45°/1:	Ruhe	64,6±13,6		78,6± 8,5	
90°/2:	Ruhe	80,5±14,3	87,8±10,7	73,0± 8,0	48,0±13,5
45°/1:	Ergometer	73,6± 6,2		78,0± 8,0	
90°/2:	Ergometer	80,4± 2,6[a]	82,9± 6,2	79,5± 6,8	74,9± 8,9[a]

Tab. 17: Ergometer zweizeitig: MIN/MAX_1-Quotienten ohne und mit Untergrund-Subtraktion (UG_T); Legende vor Tabelle 12.

4.6 VERHÄLTNIS DER EXTRAKARDIALEN UNTERGRUND-SUBSTITUENTEN ZUR MYOKARDIALEN MAXIMALSPEICHERUNG

Untersucht wurde das Verhalten der parakardialen (UG_r, UG_b) und mediastinalen (UG_m) Untergrund-Substituenten relativ zum myokardialen Maximum MAX_1 anhand von 2 Normalkollektiven unter Ruhebedingungen (n=15) und Ergometer-Belastung (n=5). Zur Definition von UG_r, UG_b und UG_m siehe Kapitel 3.3 (3.3.1.1 - 3.3.1.3).

Weiterhin wurde für die zweizeitigen Untersuchungen die Veränderung des Untergrund-Substituenten UG_r relativ zum myokardialen Maximum MAX_1 unter dem Einfluss von Dipyridamol, Dobutamin und Ergometer-Belastung im Vergleich zu Ruhebedingungen untersucht.

Die Ergebnisse für die Normalkollektive sind in Tabelle 18 zusammengestellt. Unter Ruhebedingungen beträgt der parakardial bestimmte Untergrund UG_r ca. 42 % des Maximums MAX_1, wohingegen unter Ergometer-Belastung eine deutliche Reduktion auf Werte um 3o % festzustellen ist.

Für beide Kollektive gilt, dass der visuell aus dem Plotterausdruck gewonnene Untergrund UG_b die gleichen Ergebnisse liefert wie UG_r, der aus einer mit Hilfe eines Lichtgriffels gesetzten 'Region of interest' (ROI) aus der gleichen anatomischen Region gewonnen wird.

Prozent:	UG_r/MAX_1	UG_b/MAX_1	UG_m/MAX_1
NORMALKOLLEKTIV RUHE (n=15):			
45^o:	42,5± 5,7	42,2± 5,5	28,7± 5,9
$9o^o$:	43,o± 5,7	43,1± 6,5	3o,9± 5,4
NORMALKOLLEKTIV ERGOMETER-BELASTUNG (n=5):			
45^o:	29,2± 3,4	3o,o± 3,2	18,6± 3,5
$9o^o$:	31,4± 3,7	3o,3± 2,9	22,8± 6,8

Tab. 18: Kollektivmittelwerte der Untergrund-Maximum-Quotienten von Normalkollektiven in Ruhe und nach Ergometer-Belastung 28' (45^o-LAO) und 35' ($9o^o$-LL) p.i. ^{2o1}Tl.

Betrachtet man die Mittelwerte aus beiden Projektionen, so findet sich für die aus dem Mediastinum und parakardial abgeleiteten Untergrund-Substituenten ein konstantes Verhältnis UG_m/UG_r von 68,2 % bzw. 69,7 % für das Ruhe- bzw. das Ergometer-Kollektiv.

Der Wert aller Untergrund-Substituenten ist in beiden Kollektiven für die 45^0-LAO Projektion ausnahmslos kleiner als für 90^0-LL (mittlere Differenz: 1,7 %).

In Tabelle 19 sind die prozentualen Veränderungen des

PROZENT:	45^0-LAO			90^0-LL		
	t	ΔUG_r	p	t	ΔUG_r	p
DIPYRIDAMOL:						
NORMAL (n=5):	28'	-5,2± 3,0	+	35'	-4,3± 3,5	-
KHK (n=9):	28'	-0,3± 4,1	-	35'	-2,6± 7,4	-
DOBUTAMIN:						
KHK (n=5):	13'	-4,7± 2,2	++	27'	-5,1± 3,4	+
	19'	-4,4± 3,3	+			
	35'	-2,9± 1,2	++			
	63'	-2.5± 4,4	-			
ERGOMETER:						
NORMAL (n=5):	28'	-11,4± 4,6	++	35'	-6,7± 2,0	++

Tab. 19: Kollektivmittelwerte der Veränderung des parakardialen Untergrundes UG_r/MAX_1 (ΔUG_r) unter dem Einfluss von Dipyridamol, Dobutamin und Ergometer-Belastung gegenüber dem zeitgleichen Wert unter Ruhebedingungen bei zweizeitigen Untersuchungen (t: Zeit nach ^{201}Tl-Applikation; p: Signifikanz-Niveau (t-Test für verbundene Stichproben): +: $p<0,05$, ++: $p<0,01$, +++: $p<0,001$ (das Vorliegen einer Normalverteilung wurde für n=9 überprüft, für n<9 postuliert)).

parakardialen Untergrundes UG_r relativ zum kardialen Speicherungsmaximum MAX_1 unter dem Einfluss von Dipyridamol, Dobutamin und Ergometer-Belastung für die Patientengruppen der zweizeitigen Versuchsreihen aufgeführt.

Sowohl bei Dipyridamol und Dobutamin als auch unter Ergometer-Belastung tritt eine Reduktion von UG_r relativ zu den Werten unter Ruhebedingungen auf. Die Untergrundreduktion nimmt in der Reihenfolge Ergometer-Belastung (Normal), Dobutamin (KHK), Dipyridamol (Normal, KHK) ab. Während diese Reduktion für zeitgleiche Aufnahmen bei Ergometer-Belastung auf dem $p<0,01$ und für Dobutamin auf dem $p<0,05$ Niveau signifikant abgesichert werden kann, ist die Untergrundreduktion durch Dipyridamol nur im Trend nachzuweisen.

Die Werte für die 45^0-LAO Projektion der Dobutamin-Untersuchung zeigen deutlich ein monotones Abklingen der Dobutamin-Wirkung im Zeitverlauf.

Aus dem Verhalten des Untergrundes UG_r resultiert für alle 3 Versuchsserien sowohl unter Pharmazeutikum-Einfluss als auch unter Ergometer-Belastung eine Verbesserung der Myokard-Darstellung durch eine relative Reduktion der durch den Untergrund verursachten 'Rauschüberlagerung'.

4.7 VERÄNDERUNG DER MYOKARD-UNTERGRUND-QUOTIENTEN UNTER DEM EINFLUSS VON DIPYRIDAMOL, DOBUTAMIN UND ERGOMETER-BELASTUNG

Der Informationsgehalt der ^{201}Tl-Darstellung des Ventrikelmyokards hängt wesentlich vom Quotienten der Myokardanreicherung zum überlagernden Untergrund, d.h. vom Verhältnis des Nutzsignales zum überlagerten Rauschen, im folgenden als Kontrast bezeichnet, ab.

In diesem Abschnitt wird untersucht wie sich die Speicherungsparameter des linken Ventrikels, MAX_1 und $\bar{D}$, sowie die untergrundbereinigten Parameter MAX_1-UG_r und $\bar{D}$-UG_r zum parakardialen Untergrund UG_r verhalten und wie sich dieses

PROZENT:	$\frac{MAX_1}{UG_r}$	$\frac{MAX_1-UG_r}{UG_r}$	$\frac{\bar{D}}{UG_r}$	$\frac{\bar{D}-UG_r}{UG_r}$
DIPYRIDAMOL EINZEITIG				
KHK (n=7):				
45^o/6;1:	79,6± 7,9^c	72,2± 8,6^c	75,8±1o,8^b	63,9±13,3^b
$9o^o$/5;2:	93,8± 3,6^b	9o,7± 4,1^c	93,4± 3,o^b	86,o± 6,4^b
DOBUTAMIN EINZEITIG				
KHK (n=5):				
45^o/7;1:	124,3±19,6	133,3±19,7^a	111,4± 6,7^a	123,3±13,4^a
$9o^o$/6;2:	1o2,5± 6,6	1o7,9± 7,8	1oo,7± 3,4	1o4,4± 4,3
DIPYRIDAMOL ZWEIZEITIG				
NORMAL (n=5):				
45^o/1;1:	111,4± 5,o^b	121,o± 9,3^b	112,o±12,4	13o,2±3o,2
$9o^o$/2;2:	113,8±11,1	125,4±21,o	114,6±13,6	138,8±34,2
KHK (n=9):				
45^o/1;1:	1o2,4± 9,5	1o2,6±16,o	1o2,o± 6,3	1o3,3±15,5
$9o^o$/2;2:	1o7,4±16,8	116,1±29,8	1o6,2±13,8	122,9±32.8
DOBUTAMIN ZWEIZEITIG				
KHK (n=5):				
45^o/2;2:	112,3± 4,7^b	126,o± 4,9^c	1o9,7± o,7^c	127,7± 3,3^c
$9o^o$/3;3:	115,5± 4,3^b	128,7± 8,o^b	1o6,1± 7,7	114,4± 8,8^a
ERGOMETER ZWEIZEITIG				
NORMAL (n=5):				
45^o/1;1:	138,8±14,5^b	168,6±29,4^b	128,o±12,9^b	161,4±3o,2^a
$9o^o$/2;2:	121,4± 8,o^b	135,4±13,1^b	117,6± 9,o^a	137,o±19,5^a

Tab. 2o: Kollektivmittelwerte der Kontrast-Quotienten K für die Parameter MAX_1/UG_r, $(MAX_1-UG_r)/UG_r$, $\bar{D}/UG_r$ und $(\bar{D}-UG_r)/UG_r$ (K: Parameter unter Pharmazeutikum- bzw. Ergometer-Einfluss / Parameter unter Ruhebedingungen). Alle Werte: $\bar{x}\pm s$; Signifikanz-Niveaus: a: $p<o,o5$, b: $p<o,o1$, c: $p<o,oo1$; Index hinter Projektionsangabe: Nummer der Aufnahme (s. Abbildung 5).

Verhältnis unter dem Einfluss der Pharmazeutikum- bzw. Ergometer-Belastung verändert.

Ersetzt man die vorstehend genannten 4 Parameter durch den Ausdruck G, so ergibt sich folgende Beziehung, die im folgenden als Kontrast-Quotient bezeichnet wird:

$$K = \frac{G_{nach}}{UG_{nach}} / \frac{G_{vor}}{UG_{vor}} \qquad K = \frac{Kontrast_{nach}}{Kontrast_{vor}}$$

vor: Ruhe
nach: Pharmazeutikum bzw. Ergometer

Untersucht wurde das Verhalten von K für die ein- und zweizeitigen Versuchsserien mit Dipyridamol und Dobutamin sowie für die zweizeitige Ergometer-Belastung.

Quotienten grösser 1oo % sind äquivalent einer Steigerung des Bildkontrastes. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2o dargestellt.

Es lässt sich nachweisen, dass der Wert des Parameters K in allen Versuchsreihen für alle Parameter G mit Ausnahme der einzeitigen Dipyridamol-Untersuchung Werte grösser 1oo % aufweist.

Eine Steigerung des Kontrastes lässt sich nicht in allen Versuchsserien signifikant absichern (t-Test; Normalverteilung für $n \geq 7$ überprüft, für $n < 7$ postuliert). Bei den einzelnen Kollektiven gelingt dies für das Normalkollektiv unter Ergometer-Belastung und das KHK-Kollektiv nach zweizeitiger Dobutamin-Applikation. Für das KHK-Kollektiv der einzeitigen Dipyridamol-Untersuchung zeigt sich eine durchgehende Verringerung des Kontrastes für alle Parameter.

Die mit Abstand grösste Kontrastzunahme tritt für das Normalkollektiv der Ergometer-Untersuchung auf. So beträgt der Mittelwert des Parameters MAX_1/UG_r aus beiden Projektionen ca. 13o %, für die untergrundbereinigte Maximalspeicherung ca. 152 %.

Die obere Grenze von K für MAX_1/UG_r bzw. für $(MAX_1-UG_r)/UG_r$ beträgt bei allen anderen Versuchsreihen maximal 113 % bzw. 123 %. Die Zunahme des Kontrastes beträgt hier weniger als die Hälfte der des Ergometer-Kollektives.

4.8 DIFFERENZBILD-ANALYSE ZUR DARSTELLUNG REGIONALER VERÄNDERUNGEN DES SPEICHERUNGSMUSTERS

Die Grundlagen zur Erzeugung deckungsgleicher Differenzbilder sowie die Auswertung von regionalen Speicherungsveränderungen mit Hilfe der Parameter $DELTA_d$, $DIFF_d$, MAX_d und MIN_d wurde in den Kapiteln 3.1 und 3.2 abgehandelt.

Für folgende Versuchsreihen wurden Differenzbilder untersucht: Dipyridamol ein- und zweizeitig, Dobutamin ein- und zweizeitig und Ergometer zweizeitig. Bei den einzeitigen Untersuchungen wurde von allen Aufnahmen unter Pharmazeutikumeinfluss das jeweils zeitlich erste Bild ohne Pharmazeutikumeinfluss subtrahiert. Bei allen zweizeitigen Untersuchungen wurden die jeweils gleichen Zeiten entsprechenden Aufnahmen der Ruhe-Untersuchung von denen der Pharmazeutikum- bzw. Ergometer-Untersuchung subtrahiert (Abbildung 31). Soweit möglich wurde der Einfluss der Zeit auf die Kinetik der ^{201}Tl-Umverteilung untersucht (Dipyridamol einzeitig, Dobutamin ein- und zweizeitig).

Die zweizeitige Untersuchung bietet gegenüber der einzeitigen Untersuchung den Vorteil, dass Rückverteilungsvorgänge, die nicht durch den Einfluss des Pharmazeutikums bzw. der Ergomter-Belastung verursacht sind, durch die Subtraktion zeitgleicher Aufnahmen eliminiert werden.

Folgende Fragestellungen bezüglich einer Veränderung des Speicherungsverhaltens wurden mit Hilfe des t-Testes für jede der Versuchsserien überprüft:

1) Verhalten der Wandabschnitte bei jeweils gleicher Projektion
2) Verhalten der Wandabschnitte verschiedener Projektionen
3) Verhalten der Patientenkollektive
4) Verhalten des globalen Speicherungsverhaltens
5) Zeitverlauf (bei mehreren Aufnahmen)

Die Ergebnisse für $DELTA_d$ und $DIFF_d$ der verschiedenen Versuchsserien sind in Tabelle 21 zusammengestellt. Alle Angaben in Impulsen pro Matrixelement normiert auf die injizierte

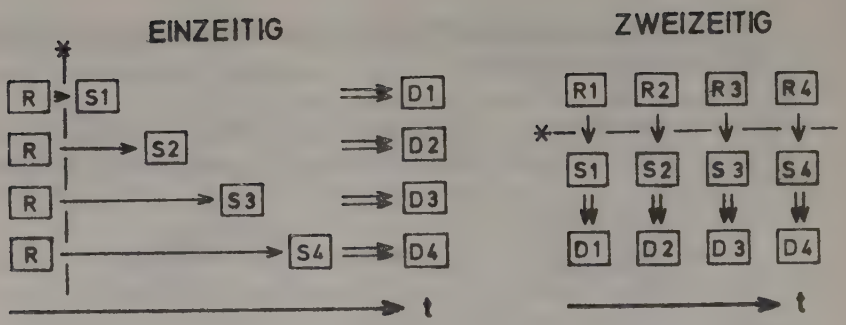


Abb. 31: Schema der Erzeugung von Differenzbildern bei ein- und zweizeitigen Untersuchungen (R: Ruhe-Aufnahme, S: Aufnahme nach Pharmazeutikum- bzw. Ergometer-Belastung, D: Differenzbild; *: Zeitpunkt der Applikation der Pharmazeutikum- bzw. Ergometer-Belastung; Versuchsablaufschema siehe Abbildung 5).

Standard-Radioaktivität+.

Der Parameter $DELTA_d$ wurde in den 45^o-LAO Aufnahmen jeweils für den anteroseptalen (AS) und den posterolateralen (PL) Wandabschnitt, in den 90^o-LL Aufnahmen für den anterioren (A) und den posterioren (P) Wandabschnitt bestimmt. Auf eine Betrachtung des apicalen und lateralen Wandabschnittes der 90^o-LL Projektion wurde verzichtet, da eine Bestimmung der Werte von MAX_d und somit von $DELTA_d$ wegen des kontinuierlichen Überganges zu den benachbarten Wandabschnitten mit in der Regel höherer ^{201}Tl-Anreicherung nicht durchgehend mit ausreichender Genauigkeit möglich ist.

Die Normalverteilung von Kollektiven mit $n \geq 7$ wurde durch Auftrag auf Wahrscheinlichkeitspapier überprüft und für $n < 7$ postuliert.

+: Standard-Radioaktivität: die auf 100 000 Impulse umgerechnete Menge der vor der Applikation im Bohrloch-Zähler unter reproduzierbaren geometrischen Bedingungen gemessenen ^{201}Tl-Radioaktivität.

4.8.1 Dipyridamol einzeitig

Die Untersuchungen wurden an einem KHK-Kollektiv (n=7) durchgeführt. Weder im zeitlichen Ablauf der Untersuchung (Tabelle 21), im Vergleich der verschiedenen Wandabschnitte der Projektionen 45^{0}-LAO und 90^{0}-LL, noch in einer globalen Veränderung des Speicherungsverhaltens lässt sich ein signifikanter Einfluss des Pharmazeutikums auf die ^{201}Tl-Verteilung erkennen.

4.8.2 Dipyridamol zweizeitig

Die zweizeitige Untersuchung mit Dipyridamol unterscheidet sich in ihren Ergebnissen wesentlich von der einzeitigen Untersuchung. Die signifikanten Veränderungen für $DELTA_d$ (ausnahmslos Speicherungszunahmen) sind in Tabelle 21 aufgelistet.

Für beide Kollektive (Normal (n=5), KHK (n=9)) lässt sich eine homogene Speicherungszunahme beobachten, die in allen Wandabschnitten signifikant abgesichert werden kann. Dagegen sind regionale Differenzen der Anreicherung zwischen den verschiedenen Wandabschnitten oder den Projektionen 45^{0}-LAO und

---

Legende zu Tabelle 21 (siehe nächste Seite):

Kollektivmittelwerte der Differenzbild-Parameter $DELTA_d$ und $DIFF_d$. $DELTA_d$ ist ein Mass für die Veränderung der ^{201}Tl-Speicherung im betreffenden Wandabschnitt (A: anterior, AS: anteroseptal, P: posterior, PL: posterolateral; Indices hinter der Projektionsangabe: Numerierung der voneinander subtrahierten Aufnahmen in ihrer zeitlichen Abfolge). Alle Werte: $\bar{x} \pm s$ (Impulse/Matrixelement, normiert auf applizierte Standard-Radioaktivität^{+}); Signifikanz-Niveaus: a: $p<0{,}05$, b: $p<0{,}01$, c: $p<0{,}001$. Die Wandabschnitte AS (45^{0}-LAO) und A (90^{0}-LL) sowie PL (45^{0}-LAO) und P (90^{0}-LL) sind jeweils in der gleichen Spalte aufgelistet.

IMPULSE:	$DELTA_d$: A + AS	$DELTA_d$: P + PL	$DIFF_d$: A + AS	$DIFF_d$: P + PL
DIPYRIDAMOL EINZEITIG				
KHK (n=7):				
90°/3-2:	5,6±10,9	1,0± 7,4	50,7±16,9	47,3±16,0
90°/4-2:	4,7± 9,6	4,9±15,3	47,9±16,0	54,1±28,4
90°/5-2:	4,2±16,2	2,3±15,3	52,0±14,1	57,3±25,2
45°/6-1:	5,5±12,7	15,4±14,5	53,0±20,9	63,9±25,6
DIPYRIDAMOL ZWEIZEITIG				
NORMAL (n=5):				
45°/1-1:	107,0±60,6[a]	121,6±69,8[a]	118,0±46,1	87,6±28,6
90°/2-2:	80,8±39,0[b]	113,4±89,7[a]	86,0±39,0	74,6±20,2
KHK (n=9):				
45°/1-1:	32,9±31,4[b]	50,8±45,2[b]	71,9±18,1	85,9±45,2
90°/2-2:	41,0±33,3[b]	57,4±47,0[b]	65,0±12,4	68,0±20,0
DOBUTAMIN EINZEITIG				
KHK (n=6):				
90°/3-2:	0,6± 8,6	-1,0± 5,3	43,6± 9,2	40,2±12,3
90°/4-2:	3,8± 9,2	-2,6± 2,9	43,6±11,0	34,6±13,7
90°/5-2:	1,0± 7,2	-8,5± 6,9	48,3±11,0	37,0±18,6
90°/6-2:	0,2±10,9	-6,8± 8,5	46,8±17,2	43,0±13,6
45°/7-1:	2,2± 9,3	-1,4±22,8	39,8±10,9	53,4±23,4
DOBUTAMIN ZWEIZEITIG				
KHK (n=5):				
45°/1-1:	42,0±35,3	45,0±44,2	67,4±12,0	59,6± 9,9
45°/2-2:	40,6±36,2	45,6±49,3	64,8± 8,2	81,4±38,2
90°/3-3:	46,8±52,0	52,2±51,1	65,4±28,5	60,2±23,1
45°/4-4:	37,0±36,9	40,2±38,1	78,0±15,5	65,8±25,6
45°/5-5:	39,0±42,8	42,2±45,8	67,2±14,8	76,0±19,6
ERGOMETER ZWEIZEITIG				
NORMAL (n=5):				
45°/1-1:	44,8±37,3	49,8±46,6	95,0±12,1	66,2±11,8
90°/2-2:	9,2±40,4	9,0±44,1	60,2±12,3	64,4±14,2

90^{0}-LL für keine der beiden Patientengruppen nachzuweisen.

Die Speicherungszunahme für das Normalkollektiv ist etwa doppelt so gross wie für das KHK-Kollektiv. Die Mehrspeicherung des Normalkollektives beträgt ca. 45 % der Zählratendichte $\bar{D}$ des Ruhe-Normalkollektives. Diese Speicherungszunahme ist auf dem 5 %-Niveau gegenüber dem KHK-Kollektiv signifikant.

4.8.3 Dobutamin einzeitig

Ebenso wie die einzeitige Untersuchung mit Dipyridamol zeigt die einzeitige Dobutamin-Untersuchung eines KHK-Kollektives (n=6) weder im zeitlichen Verlauf, im Vergleich der Wandabschnitte der Projektionen 45^{0}-LAO und 90^{0}-LL, noch in einer globalen Veränderung des Speicherungsverhaltens eine signifikante Veränderung der ^{201}Tl-Anreicherung.

Im Gegensatz zur einzeitigen Dipyridamol-Untersuchung lässt sich ein Trend zur Abnahme der Globalspeicherung erkennen, der wie an anderer Stelle beschrieben wurde, auf einer leichten Untergrund-Reduktion unter Dobutamin beruht.

4.8.4 Dobutamin zweizeitig

Wie bei der zweizeitigen Dipyridamol-Untersuchung zeigt auch die zweizeitige Untersuchung mit Dobutamin eine homogene globale Mehrspeicherung des Myokards (Tabelle 21). Wegen der grossen Streuung der Einzelwerte kann dieses Ergebnis jedoch statistisch nicht abgesichert werden.

Die Speicherungszunahme des untersuchten KHK-Kollektives (n=5) beträgt ca. 2o % der Zählratendichte $\bar{D}$ des Ruhe-Normalkollektives.

Auch bei dieser Untersuchung zeigt sich, dass der Zeitpunkt der Aufnahmen nach Verabreichung des ^{201}Tl bzw. des Dobutamin innerhalb des untersuchten Zeitraumes (13' - 63' p.i. ^{201}Tl) keinen Einfluss auf das Speicherungsmuster der Differenzbilder hat.

Ein Unterschied im Speicherungsverhalten der untersuchten Wandabschnitte, bzw. der Projektionen 45^{0}-LAO und 90^{0}-LL kann nicht festgestellt werden.

4.8.5 Ergometer zweizeitig

Die Untersuchungen basieren auf einem Kollektiv von Normalpatienten (n=5). Eine signifikante Veränderung im Speicherungsverhalten der Wandabschnitte der untersuchten Projektionen 45^{0}-LAO und 90^{0}-LL ist nicht nachzuweisen.

Global deutet sich eine Tendenz zur Zunahme Myokardspeicherung unter Ergometer-Belastung an (Tabelle 21).

4.9 MYOKARDIALER UNTERGRUND UND UNTERGRUND-SUBSTITUENTEN

Das ^{201}Tl-Szintigramm des Herzens stellt eine Überlagerung von zwei Organsystemen dar. Es überlagern sich Myokard mit Lunge, Mediastinum und Brustmuskulatur. Der Anteil des nichtmyokardialen Zählratenbeitrages wird im allgemeinen unter dem Begriff des myokardialen Untergrundes zusammengefasst.

Da eine direkte Bestimmung dieses Untergrundes nicht möglich ist, wird im folgenden versucht durch Heranziehung verschiedener Untergrund-Substituenten, aus denen ein hypothetischer kardialer Untergrund konstruiert wird, eine Aussage über die Zweckmässigkeit dieser Untergrund-Substitution zu treffen. Die Grundzüge dieses Verfahrens sind in Kapitel 3.3 dargestellt.

Die Untersuchungen zur Untergrundbestimmung wurden an zwei Kollektiven von Normalpatienten durchgeführt. Alle Patienten waren koronarangiographisch und ventrikulographisch voruntersucht. Das Kollektiv für die Untersuchung unter Ruhebedingungen umfasst 15 Patienten, das für die Untersuchung unter Ergometer-Belastung 5 Patienten.

Die Normalverteilung der Minimum-Maximum-Quotienten wurde

für beide Kollektive durch Auftrag auf Wahrscheinlichkeitspapier nachgewiesen.

Die für beide Kollektive untersuchten Projektionen, Wandabschnitte und Untergrund-Substituenten sind in Tabelle 22 zusammengestellt.

Für alle Wandabschnitte wurde der Verlauf der Standardabweichung s, sowie deren Kehrwert errechnet. Die Variation der Untergrund-Subtraktion ($\overline{UG} \cdot F$) wurde in 16o äquidistanten Schritten durchgeführt. Dies entspricht einem Abszissenraster von 3 Promille bezogen auf MAX_1. Die Ordinatenauflösung der Plotterausdrucke beträgt 4oo Stufen.

Die graphische Darstellung von s und 1/s ist bezüglich der Ordinate so normiert, dass eine optimale Darstellung resultiert. Die Normierung für beide Gruppen von Kurven ist jedoch für alle Untergrund-Substituenten eines Wandabschnittes konstant. Dies sichert einen gemeinsamen Ursprung der Kurven für $\overline{UG} \cdot F = 0$ (keine Untergrund-Subtraktion). Auf der Abszisse sind zu Vergleichszwecken die Kollektivmittelwerte von UG_r

KOLLEKTIV	PROJEKT.	WANDABSCHNITT	UG-SUBSTITUENT				
			MAX_1	$\bar{D}$	UG_r	UG_b	UG_m
RUHE:	3o°-RAO	A	x	x	x	x	-
	A-P	AL, PS, AP	x	x	x	x	-
	45°-LAO	AS, PL	x	-	x	x	x
	9o°-LL	A, AP, P, L	x	-	x	x	x
ERGOMETER:	45°-LAO	AS, PL	x	-	x	x	x
	9o°-LL	A, AP, P, L	x	-	x	x	x

Tab. 22: Zusammenstellung der untersuchten Wandabschnitte und Untergrund-Substituenten für das Normalkollektiv unter Ruhebedingungen (n=15) und Ergometer-Belastung (n=5) (A: anterior, AL: anterolateral, AS: anteroseptal, P: posterior, PL: posterolateral, PS: posteroseptal, AP: apical, L: lateral). Zur Definition der Untergrund-Substituenten siehe 3.3.

und UG_m eingezeichnet.

4.9.1 Ruhe-Normalkollektiv

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in den Abbildungen 32 - 41 dargestellt.

Für keinen der untersuchten Wandabschnitte lässt sich für irgendeinen der Untergrund-Substituenten eine Resonanzstelle im Kurvenverlauf von 1/s erkennen. Es zeigt sich, dass für alle, mit Ausnahme des aus dem Maximum MAX_1 abgeleiteten Untergrund-Substituenten, ausnahmslos ein über den gesamten untersuchten Bereich von oben konvexer Verlauf der Funktionen 1/s resultiert.

Die über den gesamten untersuchten Abszissenbereich konstante Krümmungsrichtung zeigt, dass die Schnittpunkte der Kurven $M(\overline{UG} \cdot F)$ über einen weiten Bereich des subtrahierten Untergrundes $\overline{UG} \cdot F$ verteilt sind.

Dies ist gleichbedeutend damit, dass der Quotient aus Myokard- und Untergrundanteil im Szintigramm interindividuell starken Schwankungen unterworfen ist. Eine Substitution des kardialen Untergrundes durch einen für alle Patienten konstanten Anteil des Untergrund-Substituenten führt unabhängig von der Grösse dieses Untergrund-Substituenten zu keiner objektivierbaren Verbesserung der kardialen Untergrund-Approximation, als dies durch die Verwendung eines konstanten Maximum-Anteiles als Untergrund-Substituent möglich ist.

Vergleicht man die Krümmung der 1/s-Kurven, so lässt sich für alle Wandabschnitte in allen Projektionen eine ausgeprägte Parallelität im Verhalten von UG_r und UG_b beobachten. Bedenkt man, dass beide Untergrund-Substituenten aus der gleichen anatomischen Region abgeleitet werden, so kann dies als Hinweis auf eine weitgehende Identität dieser Untergrund-Substituenten gewertet werden.

Allgemein lässt sich feststellen, dass das Krümmungsverhalten von 1/s für einen bestimmten Untergrund-Substituenten für alle Wandabschnitte einer Projektion weitgehend konstant ist, sich dieses in verschiedenen Projektionen aber stark

verändern kann. Dies bedeutet, dass der interindividuell unterschiedliche kardiale Untergrundanteil der Gesamtzählrate auch individuell in den verschiedenen Projektionen Schwankungen unterworfen ist.

Der Kurvenverlauf des Parameters 1/s in den Projektionen 30^{o}-RAO und A-P, deren Untergrund aus der Speicherungsdichte $\bar{D}$ abgeleitet ist, weist die geringsten aller beobachteten Krümmungswerte auf. Dieses Verhalten weist infolge der Annäherung des Kurvenverlaufes an eine Gerade auf eine weitgehende Äquivalenz der aus MAX_1 und $\bar{D}$ abgeleiteten Untergrund-Substituenten hin.

Sowohl bei MAX_1 als auch bei $\bar{D}$ wird der kardiale Zählratenbeitrag so bewertet, als trage er Information zum kardialen Untergrund bei, während er real eine inkonstante, weitgehend untergrundunabhängige Überlagerung des kardialen Untergrundes darstellt.

Aus den verschieden grossen Steigungen der Kurven 1/s eines Wandabschnittes können keine Rückschlüsse bezüglich der Eignung eines Untergrund-Substituenten als Ersatz für den kardialen Untergrund abgeleitet werden, da die Steigung von der Abszissennormierung abhängig ist und diese über die Kollektivmittelwerte der Untergrund-Substituenten ohne Berücksichtigung der statistischen Streuung erfolgt. Bezieht man den statistischen Fehler der Untergrund-Kollektivmittelwerte in die Abszissennormierung mit ein, so überdecken die dadurch bedingten Differenzen in der Steigung der 1/s-Kurven den in den Abbildungen auftretenden Schwankungsbereich.

4.9.2 Normalkollektiv unter Ergometer-Belastung

Der Verlauf von s bzw. 1/s ist in den Abbildungen 42 - 47 dargestellt.

Ebenso wie für das Ruhekollektiv ist keine deutlich ausgeprägte Resonanz zu erkennen. Gewisse Ausnahmen bilden das anteriore und das posteriore Wandelement der 90^{o}-LL Projektion unter Subtraktion von UG_m.

Im anterioren Wandabschnitt lässt sich für niedrige Unter-

grundwerte ($<\overline{UG}_m$) eine deutlich von oben konvexe Krümmung der 1/s-Kurve nachweisen, welche nach ihrem Wendepunkt in eine konkave Krümmung übergeht ($>\overline{UG}_m$). Dieses Verhalten lässt darauf schliessen, dass die Schnittpunkte der Kurven M($\overline{UG}$·F) im Bereich kleiner $\overline{UG}_m$ konzentriert sind, während für grössere Untergrundwerte ein divergentes Verhalten dominiert. Dieses Verhalten der Kurve 1/s ist äquivalent dem Abschnitt b - d der Kurve III in Abbildung 14 d (Kapitel 3.3).

Im posterioren Wandabschnitt lässt sich ein ähnliches Verhalten feststellen. Der Kurvenabschnitt mit von oben konvexer Krümmung liegt hier jedoch in einem Bereich der einem Untergrund grösser $\overline{UG}_r$ entspricht. In Abbildung 14 d ist dieses Verhalten von 1/s durch den Abschnitt a - c der Kurve III charakterisiert.

Dieses angedeutete Resonanzverhalten für den Untergrund-Substituenten UG_m in zwei Wandabschnitten der 90^o-LL Projektion muss als zufallsbedingt betrachtet werden, da dieses für weit auseinanderliegende Werte der Untergrund-Subtraktion auftritt; ein Verhalten welches für Wandabschnitte der gleichen Projektion nicht zu erwarten ist.

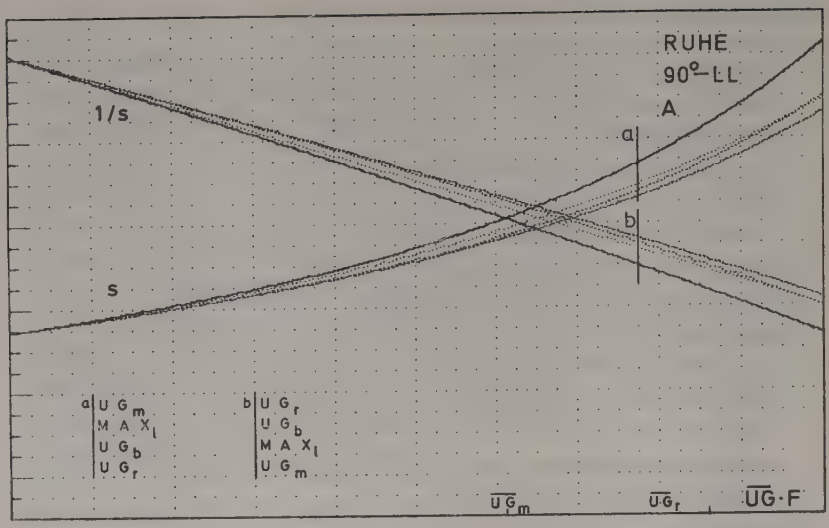
Ebenso wie für das Ruhekollektiv ergibt sich auch hier, dass der kardiale Untergrundbeitrag zum Myokardszintigramm interindividuell starken Schwankungen unterworfen ist. Eine Approximation des kardialen Untergrundes durch einen für alle Patienten konstanten Anteil eines der untersuchten Untergrund-Substituenten stellt keine objektivierbare Verbesserung der Untergrund-Approximation dar, die durch Subtraktion eines konstanten Anteiles der myokardialen Maximalspeicherung MAX_1 als Untergrund-Substituent möglich ist.

Legende zu den Abbildungen 32 - 47:

Verlauf der Standardabweichung s und deren Kehrwert 1/s der Minimum-Maximum-Quotienten (MIN/MAX_1) als Funktion des subtrahierten Untergrundes ($\overline{UG} \cdot F$) für ein Normalkollektiv unter Ruhebedingungen (n=15) und unter Ergometer-Belastung (n=5). Das Verhalten von s bzw. 1/s ist für die Untergrund-Substituenten MAX_1, $\bar{D}$, UG_r, UG_b und UG_m anhand der verschiedenen Wandabschnitte der Projektionen $9o^o$-LL (A: anterior, AP: apical, P: posterior, L: lateral), 45^o-LAO (AS: anteroseptal, PL: posterolateral), A-P (AL: anterolateral, PS: posteroseptal) und $3o^o$-RAO (A: anterior) dargestellt. Die Kollektivmittelwerte von UG_r und UG_m sind zu Vergleichszwecken auf der Abszissenachse aufgetragen. Zur Definition der Untergrund-Substituenten siehe Kapitel 3.3.

Abb. 32 - 41: Normalkollektiv unter Ruhebedingungen (n=15)

Abb. 42 - 47: Normalkollektiv unter Ergometer-Belastung (n=5)


RUHE
90°-LL
A
1/s
s
a
b
a UGm MAXl UGb UGr
b UGr UGb MAXl UGm
UGm
UGr
UG·F

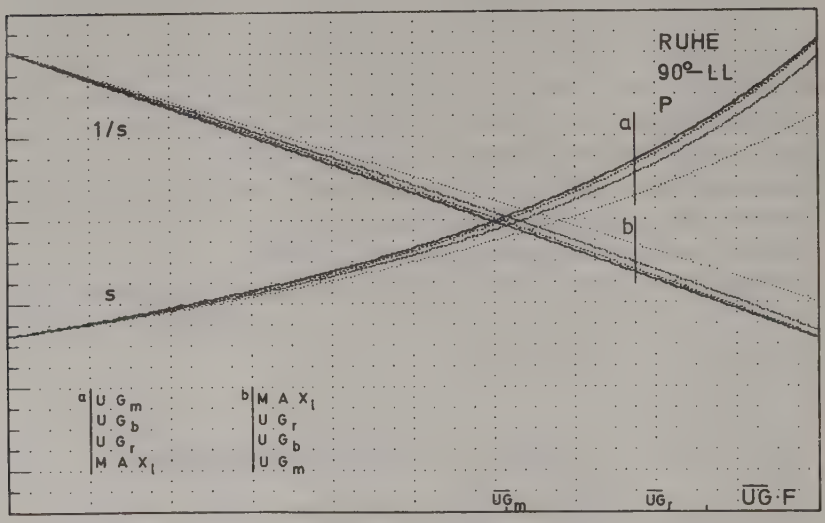
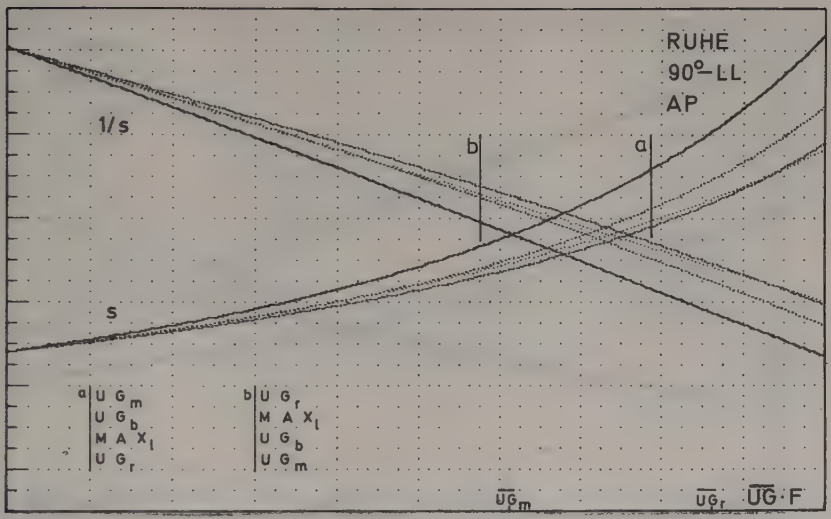

RUHE
90°-LL
P
1/s
s
a
b
a UGm UGb UGr MAXl
b MAXl UGr UGb UGm
UGm
UGr
UG·F

Abb. 32

Abb. 33


RUHE
90°-LL
AP
1/s
s
b
a
a
UG_m
UG_b
MAX_l
UG_r
b
UG_r
MAX_l
UG_b
UG_m
UG_m
UG_r
UG·F

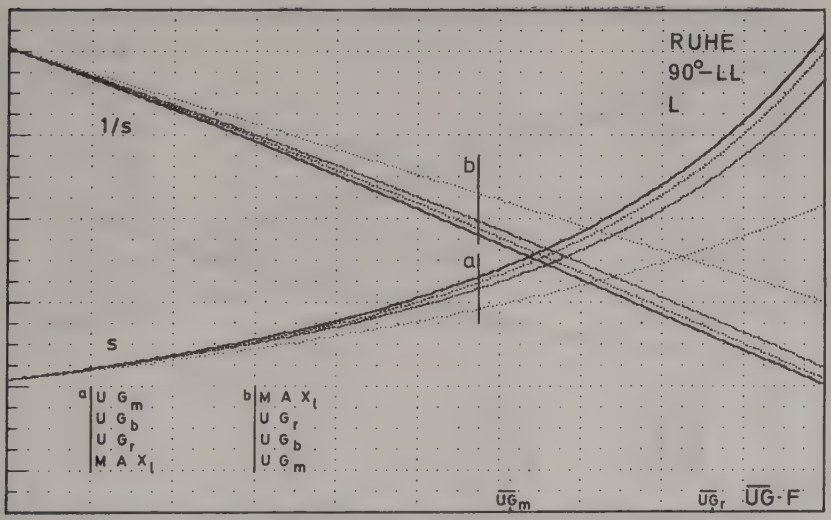
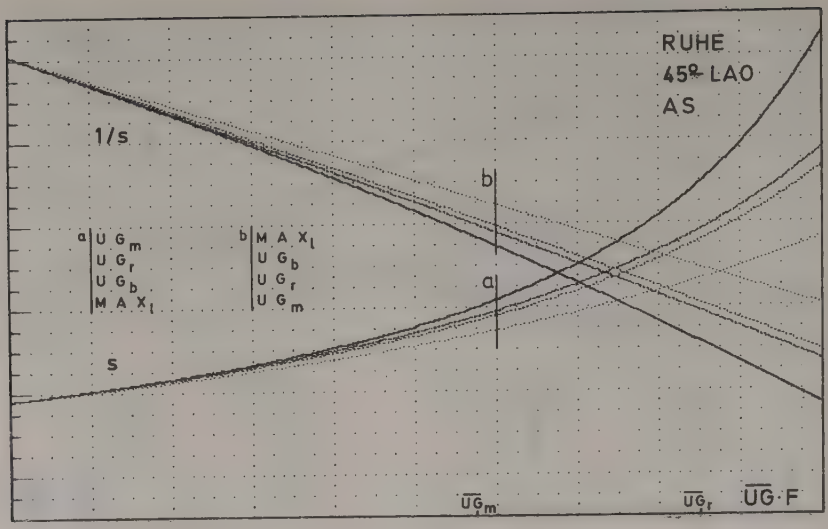

RUHE
90°-LL
L
1/s
s
b
a
a
UG_m
UG_b
UG_r
MAX_l
b
MAX_l
UG_r
UG_b
UG_m
UG_m
UG_r
UG·F

Abb. 34

Abb. 35


RUHE
45° LAO
AS
1/s
s
b
a
a UGm UGr UGb MAXl
b MAXl UGb UGr UGm
UGm
UGr
UG·F

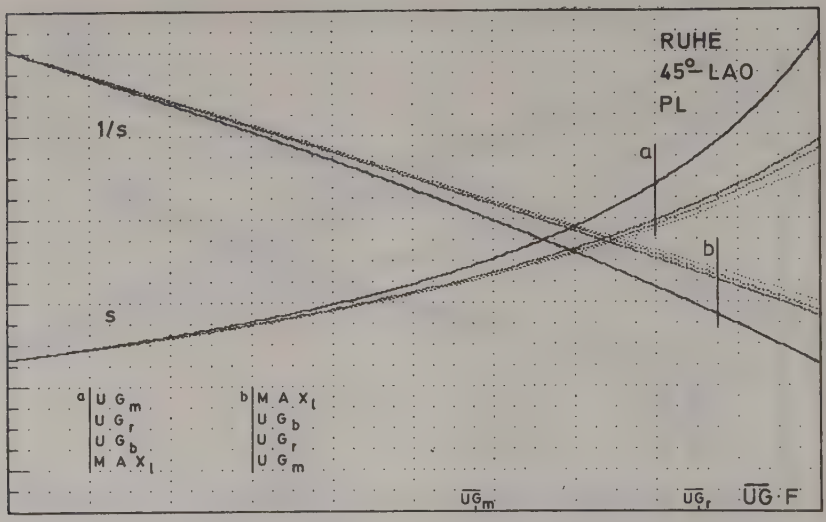
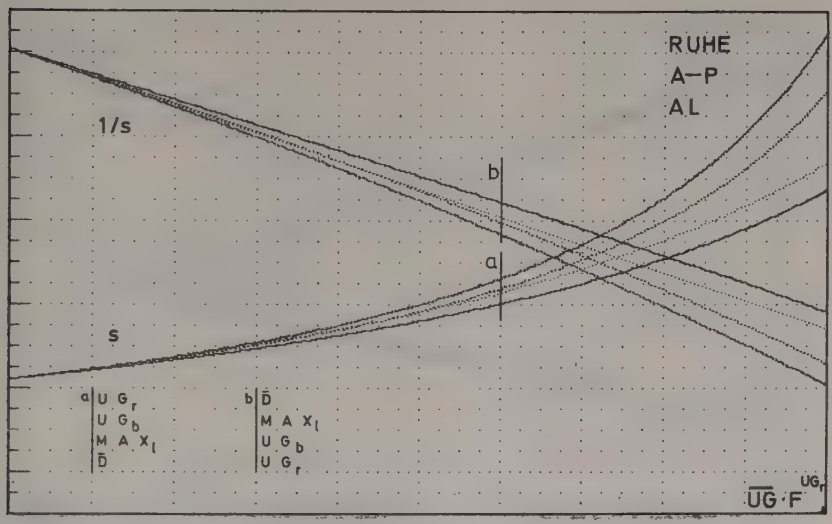

RUHE
45° LAO
PL
1/s
s
a
b
a UGm UGr UGb MAXl
b MAXl UGb UGr UGm
UGm
UGr
UG·F

Abb. 36

Abb. 37


RUHE
A–P
AL
1/s
b
a
s
a
U G r
U G b
M A X l
D̄
b
D̄
M A X l
U G b
U G r
UG r
UG · F

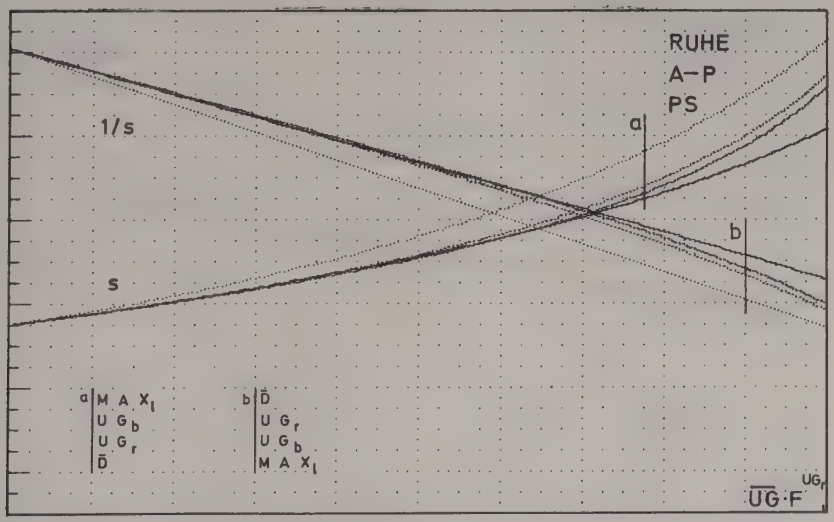
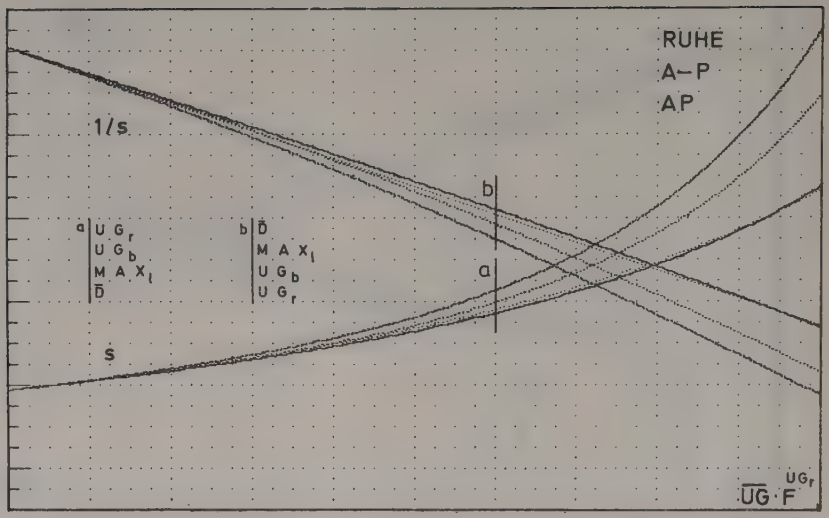

RUHE
A–P
PS
1/s
a
b
s
a
M A X l
U G b
U G r
D̄
b
D̄
U G r
U G b
M A X l
UG r
UG · F

Abb. 38

Abb. 39


RUHE
A–P
AP
1/s
b
a
a | UGr
UGb
MAXl
D̄
b | D̄
MAXl
UGb
UGr
s
UG · F
UGr

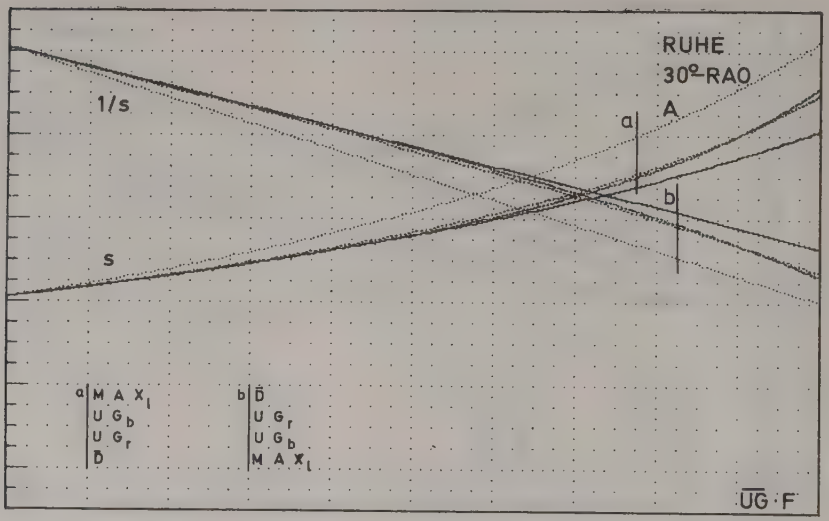
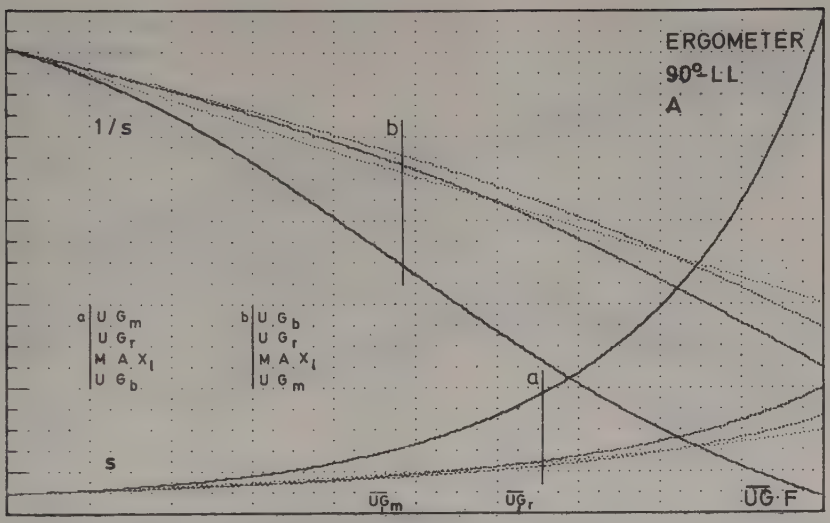

RUHE
30°-RAD
A
1/s
a
b
s
a | MAXl
UGb
UGr
D̄
b | D̄
UGr
UGb
MAXl
UG · F

Abb. 40

Abb. 41


ERGOMETER
90°-LL
A
1/s
b
a
s
a | UGm UGr MAXl UGb
b | UGb UGr MAXl UGm
UGm
UGr
UG·F

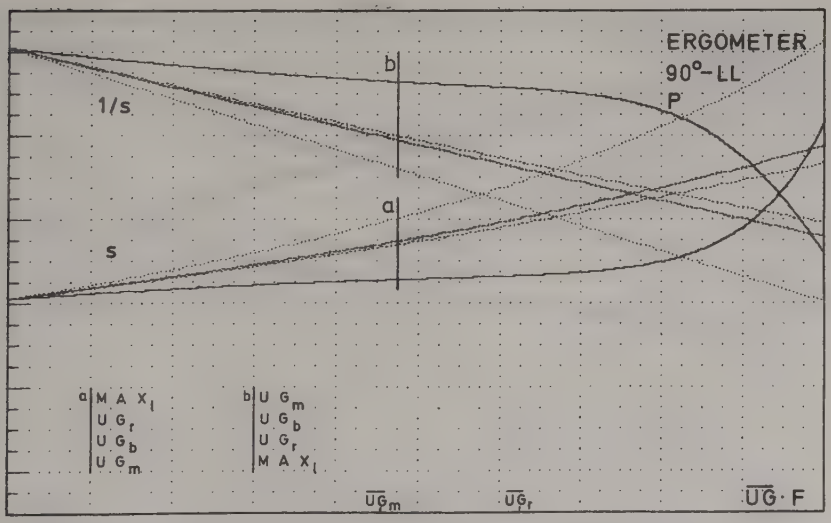
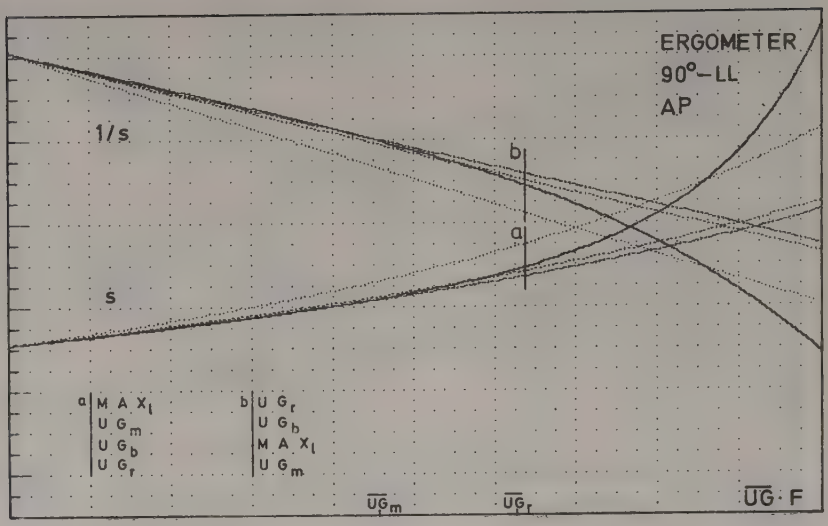

ERGOMETER
90°-LL
P
1/s
b
a
s
a | MAXl UGr UGb UGm
b | UGm UGb UGr MAXl
UGm
UGr
UG·F

Abb. 42

Abb. 43


ERGOMETER
90°-LL
AP
1/s
s
b
a
a MAX$_l$ UG$_m$ UG$_b$ UG$_r$
b UG$_r$ UG$_b$ MAX$_l$ UG$_m$
$\overline{UG}_m$
$\overline{UG}_r$
$\overline{UG}$·F

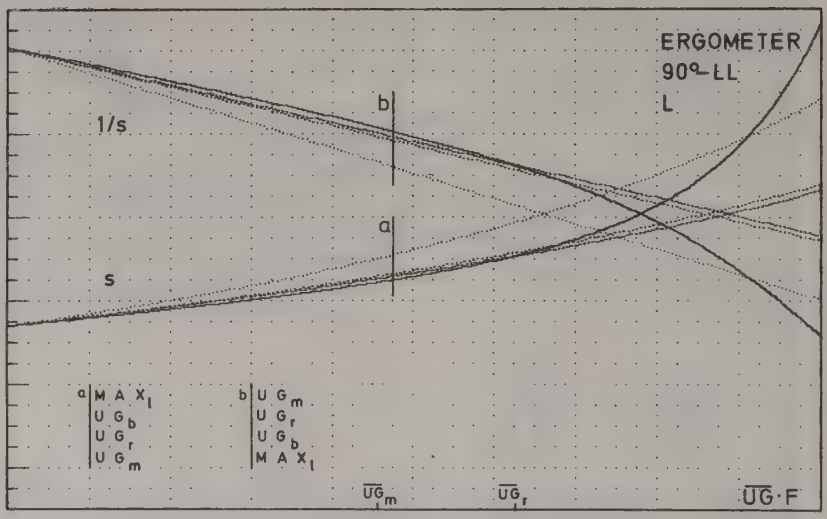
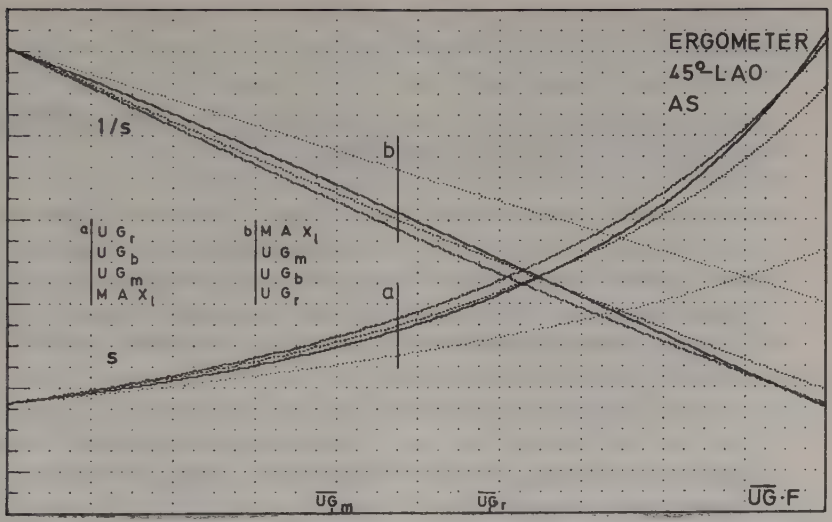

ERGOMETER
90°-LL
L
1/s
s
b
a
a MAX$_l$ UG$_b$ UG$_r$ UG$_m$
b UG$_m$ UG$_r$ UG$_b$ MAX$_l$
$\overline{UG}_m$
$\overline{UG}_r$
$\overline{UG}$·F

Abb. 44

Abb. 45


ERGOMETER
45°-LAO
AS
1/s
b
a
s
a
UG_r
UG_b
UG_m
MAX_l
b
MAX_l
UG_m
UG_b
UG_r
UG_m
UG_r
UG·F

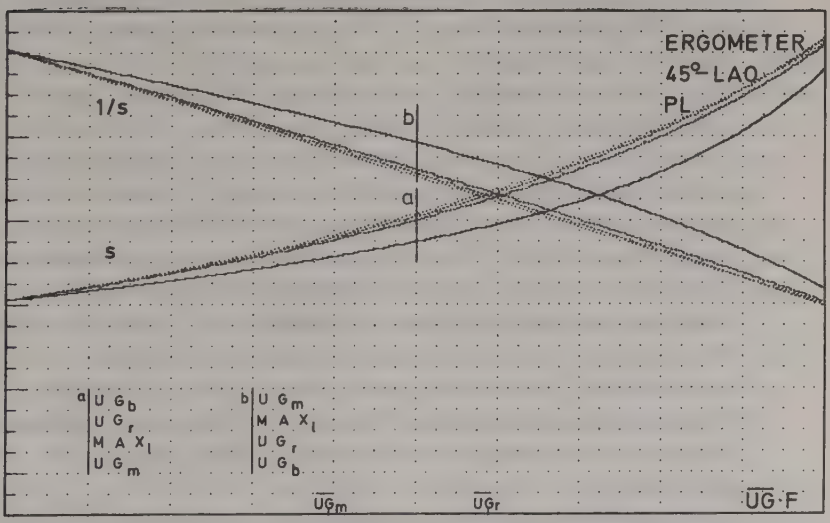

ERGOMETER
45°-LAO
PL
1/s
b
a
s
a
UG_b
UG_r
MAX_l
UG_m
b
UG_m
MAX_l
UG_r
UG_b
UG_m
UG_r
UG·F

Abb. 46

Abb. 47

5. DISKUSSION

5.1 MAXIMALSPEICHERUNG UND ZÄHLRATENDICHTE DES LINKEN VENTRIKELS OHNE UND MIT UNTERGRUND-SUBTRAKTION

Die Einschleusung von radioaktivem ^{201}Tl als Tracer zur Darstellung des Ventrikelmyokards erfolgt aktiv über die Na-K-Pumpe, wobei ^{201}Tl aufgrund seiner Elektronenkonfiguration biochemisch als Kalium-Analogon behandelt wird und dabei eine ca. zehnmal höhere Affinität zur Na-K-ATPase aufweist als Kalium (2o, 22, 84).

Der ^{201}Tl-Efflux aus der Zelle ist etwa halb so gross wie der des Kalium (2o, 34, 68). Hieraus resultiert eine relativ dauerhafte Fixierung des ^{201}Tl-Ions mit langer intrazellulärer Halbwertszeit.

Aufgrund der hohen Affinität zur Na-K-ATPase weist ^{201}Tl eine nur geringe extrazelluläre Halbwertszeit mit schneller Blut-Clearance auf. Aufgrund des aktiven Transportes erfolgt eine ^{201}Tl-Anreicherung nur in vitalen Myokardbezirken (12, 13). Die myokardiale Konzentration wird aber auch durch den myokardialen Blutfluss, die Extraktions-Fraktion und die myokardiale Muskelmasse bestimmt.

Die Beeinflussung des myokardialen Speicherungsverhaltens durch Dipyridamol und Dobutamin bzw. durch Ergometer-Belastung erfolgt aufgrund verschiedener Wirkungsmechanismen.

Ein Anstieg der ^{201}Tl-Speicherung unter Dipyridamol geht mit einer massiven Steigerung des myokardialen Blutflusses durch maximale Weitstellung der kapillaren Strombahn einher (85). Obwohl die Extraktions-Fraktion des ^{201}Tl aus dem Blut absinkt (1o2, 1o3), stieg die vom Myokard aufgenommene ^{201}Tl-Menge aufgrund der Luxusperfusion an, ohne aber die Steigerung des myokardialen Blutflusses (maximal Faktor fünf (86)) zu erreichen.

Als Ursache für die Steigerung der zellulären ^{201}Tl-Aufnahme postulieren Höfling et al. (46) einen durch Luxusperfusion und erhöhten Perfusionsdruck gesteigerten passiven Einstrom von ^{201}Tl-Ionen in die Myokardzelle. Eine Erklärung

der gesteigerten ^{201}Tl-Aufnahme aufgrund einer positiv inotropen Stimulation erscheint aufgrund der schwach ausgeprägten positiv inotropen Wirkung des Dipyridamol nicht wahrscheinlich.

Die Zunahme der ^{201}Tl-Speicherung unter Dobutamin steht in Einklang mit dessen positiv inotroper Wirkung und einer entsprechenden Steigerung des Myokardstoffwechsels und des myokardialen Blutflusses (91).

Ein entsprechender Mechanismus dürfte auch bei Ergometer-Belastung wirksam sein. Weich et al. (103) konnten zeigen, dass die Extraktions-Fraktion unter Ergometer-Belastung konstant bleibt. Dies gilt als Hinweis auf eine adäquate Zunahme des myokardialen Blutflusses entsprechend der zellulären Stoffwechselsteigerung.

Anhand von ein- und zweizeitigen Untersuchungen mit Dipyridamol und Dobutamin liess sich zeigen, dass einzeitige Untersuchungen zumindest in den hier praktizierten zeitlichen Abständen nach ^{201}Tl-Applikation (ca. zehn Minuten bis zu einer Stunde) nicht geeignet sind einen eventuellen Einfluss des Pharmazeutikums auf die ^{201}Tl-Anreicherung des Myokards im Sinne einer ^{201}Tl-Umverteilung nachzuweisen. Die nach Injektion des ^{201}Tl abgelichtete Radioaktivitätsverteilung liess sich sekundär nicht mehr beeinflussen. Die Ursache dürfte in der langen zellulären Halbwertszeit des ^{201}Tl durch Fixation in oder an der Myokardzelle verursacht sein, welche die Umverteilung der ^{201}Tl-Ionen als Korrelat zur Umverteilung des myokardialen Blutflusses verhindert. Für die Erforschung des Einflusses von Pharmazeutika auf die ^{201}Tl-Verteilung im Myokard sind somit zweizeitige Untersuchungen erforderlich.

Ein Nachteil der zweizeitigen Untersuchungen besteht darin, dass sich hierbei die Streubreiten der betrachteten Parameter gegenüber der einzeitigen Untersuchung vergrössern. Die Ursache liegt in der Normierung beider Untersuchungen über die Menge der injizierten Radioaktivität. Diese vergrösserte Streubreite gegenüber der einzeitigen Untersuchung ist durch den notwendigen zeitlichen Abstand der Untersuchungen (hier eine Woche), durch Verteilungsmodifikation infolge Nahrungsaufnahme und andere nicht exakt kontrollierbare

Versuchsbedingungen zu erklären.

Die zweizeitigen Untersuchungen mit Dipyridamol, Dobutamin und Ergometer-Belastung zeigen eine Zunahme der myokardialen ^{201}Tl-Speicherung, wobei die globalen Speicherungsparameter (Maximum MAX_l, Zählratendichte $\bar{D}$, parakardialer Untergrund UG_r), sowie die untergrundbereinigten Parameter (MAX_l-UG_r, $\bar{D}$-UG_r) in unterschiedlicher Weise beeinflusst werden. Die ausgeprägteste Steigerung der globalen linksventrikulären Speicherung zeigt sich unter Dipyridamol, wobei die Zunahme der Myokardanreicherung (MAX_l, $\bar{D}$) die des parakardialen Untergrundes übersteigt.

Die Zunahme der myokardialen Speicherung für das Normalkollektiv ist etwa doppelt so gross wie für das KHK-Kollektiv. Dieses Verhalten ist ein Hinweis auf die grosse Koronarreserve des gesunden Myokards. Die reduzierte Speicherungszunahme bei KHK dürfte in einer entsprechend dem Schweregrad der Krankheit reduzierten Koronarreserve begründet sein (15).

Die Applikation von Dobutamin führt für das untersuchte KHK-Kollektiv zu einem Anstieg der ^{201}Tl-Speicherung, die ausgeprägter ist als die des KHK-Kollektives unter Dipyridamol. Die Speicherungszunahme betrifft im Gegensatz zu Dipyridamol jedoch alle Parameter einschliesslich des parakardialen Untergrundes in annähernd gleichem Masse. Der Anstieg der Untergrundspeicherung erreicht die gleiche Grössenordnung die Leier et al. (54) für die Zunahme der peripheren Skeletmuskeldurchblutung am Menschen bestimmt haben.

Unter Ergometer-Belastung tritt für das Normalkollektiv keine wesentliche Zunahme der ^{201}Tl-Speicherung des Myokards auf, wohingegen der parakardiale Untergrund eine deutliche Abnahme erfährt. Aufgrund der Sequestrierung eines massgeblichen Teiles der injizierten Radioaktivität in der belasteten Beinmuskulatur mit einem Anstieg der ^{201}Tl-Speicherung um den Faktor fünf (15, 17) resultiert für alle Parameter ein Speicherungsverhalten, welches von dem unter Dipyridamol und Dobutamin stark verschieden ist.

Büll et al. (15) errechneten, dass aufgrund der ausgeprägten Mehrspeicherung der belasteten Skeletmuskulatur unter Ergometer-Belastung nur ein Drittel der applizierten ^{201}Tl-Menge

für die Myokardanreicherung gegenüber Ruhebedingungen zur Verfügung steht, so dass die zu erwartende Speicherungszunahme des Myokards unter Ergometer-Belastung erst nach Untergrund-Subtraktion deutlich wird. Ein Vergleich zweizeitiger Untersuchungen durch Normierung auf die Menge der injizierten Radioaktivität ist somit bei Ergometer-Belastung problematisch.

5.2 KORRELATION ZWISCHEN MAXIMALSPEICHERUNG UND ZÄHLRATENDICHTE

Bei der Quantifizierung von Speicherungsdefekten des linken Ventrikels mittels szintimetrischer Methoden wurde bisher das Maximum der ^{201}Tl-Speicherung als Bezugsparameter gewählt (12, 13, 14).

Anhand aller im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten zweizeitigen Untersuchungen (Dipyridamol, Dobutamin, Ergometer-Belastung) lässt sich zeigen, dass aufgrund einer hochsignifikanten Korrelation ($p<0{,}001$) zwischen den Kollektivmittelwerten der Paarquotienten des Maximums MAX_1 und der Speicherungsdichte $\bar{D}$, auch $\bar{D}$ als Bezugsparameter verwendet werden kann.

Aufgrund der Integralbildung über den gesamten linken Ventrikel lässt sich $\bar{D}$ mit geringerer statistischer Streubreite gegenüber dem Maximum MAX_1, welches nur aus 4 Matrixelementen berechnet wird, bestimmen. Jedoch ist zu beachten, dass $\bar{D}$, welches in guter Näherung der Muskelmasse des linken Ventrikels proportional ist (17, 86, 87), durch nicht- oder vermindert speichernde Myokardareale, insbesondere durch Aneurysmen mit grossen Speicherungsdefekten, generell beeinflusst wird, während dies für das Maximum MAX_1 nur in Sonderfällen zutrifft. Aus diesem Grunde muss bei der Verwendung von $\bar{D}$ als Bezugsparameter dem Problem der Myokardvitalität besondere Beachtung gewidmet werden.

5.3 REGIONALE VERTEILUNG DER MAXIMALSPEICHERUNG

Die regionale Verteilung des Ortes der maximalen ^{201}Tl-Speicherung auf die verschiedenen Wandabschnitte des linken Ventrikels bleibt unter dem Einfluss von Dipyridamol, Dobutamin und Ergometer-Belastung, sowie unter dem Einfluss der Zeit bei ein- und zweizeitigen Versuchsreihen im allgemeinen erhalten.

Die in Einzelfällen nachweisbaren Verschiebungen des Maximums treten fast ausnahmslos bei zweizeitigen Untersuchungen auf. Die Ursache hierfür dürfte im Einfluss der Untergrundüberlagerung des Myokards gegeben sein, welche durch ihre ständig vorhandenen Inhomogenitäten besonders bei zweizeitigen Untersuchungen Lageveränderungen des Maximums in Grenzfällen simuliert. Echte Veränderungen des Ortes der Maximalspeicherung sind nur in Einzelfällen nachzuweisen. Die Reproduzierbarkeit des Ortes der maximalen ^{201}Tl-Speicherung ist für die Verwendung der Maximalspeicherung als Referenzparameter bedeutungsvoll.

5.4 REGIONALE MINIMALSPEICHERUNG OHNE UND MIT UNTERGRUND-SUBTRAKTION

Es wurde das Verhalten der lokalen Speicherungsminima in den verschiedenen Wandabschnitten des linken Ventrikels, gemessen als Prozentsatz des Maximums (MAX_1) der jeweiligen Aufnahme unter Ruhebedingungen und unter dem Einfluss von Dipyridamol, Dobutamin und Ergometer-Belastung untersucht.

Allgemein gilt, dass unter dem Einfluss der genannten Pharmazeutika bzw. durch Ergometer-Belastung die lokalen Speicherungsminima in gleicher Weise wie das Speicherungsmaximum beeinflusst werden.

Eine signifikante Reduktion der Minimalspeicherung lässt sich für solche Fälle nachweisen, in denen Stenosen eines Koronararterienastes mit Wandbewegungsstörungen (Dyskinesie, Akinesie, Aneurysma) in den abhängigen Wandabschnitten kombiniert sind. Eine alleinige Stenosierung von

Koronararterienästen ohne begleitende Wandbewegungsstörung geht in der Regel nicht mit einer verringerten ^{201}Tl-Speicherung einher (40, 69, 86), es sei denn, dass die Verminderung der Blutversorgung akut eintritt, wie dies im Tierversuch durch Ligatur oder Kompression einer Koronararterie geschieht. Mueller et al. (64) konnten zeigen, dass in diesem Fall eine gute Korrelation zwischen ^{201}Tl-Anreicherung und Myokardperfusion besteht (r = 0,93).

Die Reduktion der minimalen ^{201}Tl-Speicherung nimmt mit dem Ausmass der Wandbewegungsstörung, welche als Korrelat zur lokalen vitalen Muskelmasse zu verstehen ist, in der Reihenfolge von Hypokinesie über Dyskinesie zu Akinesie bzw. zum Aneurysma zu.

Büll et al. (12, 13, 14) haben gezeigt, dass keine sichere Korrelation zwischen dem Ausmass der Koronarstenose und dem Speicherungsverhalten des abhängigen Wandabschnittes nachweisbar ist. Hieraus resultiert, dass selbst bei erheblicher Koronarstenose eine ausreichende Myokardperfusion z.B. durch Kollateralen gewährleistet sein kann.

Untersuchungen von Strauer et al. (86, 87) haben gezeigt, dass die vitale Muskelmasse die wesentliche Determinante der myokardialen ^{201}Tl-Speicherung darstellt, was sich in einer signifikanten Korrelation sowohl der linksventrikulären Muskelmasse als auch dem linksventrikulären Sauerstoffverbrauch mit der ^{201}Tl-Nettoaufnahme unter Ruhebedingungen zeigt.

Besonders erwähnt werden muss, dass auch in Wandabschnitten mit reduzierter Minimalspeicherung und Wandbewegungsanomalie, unter dem Einfluss von Dipyridamol und Dobutamin keine signifikante Veränderung der Minimalspeicherung relativ zu der unter Ruhebedingungen eintritt.

Bezüglich des Einflusses der Untergrund-Subtraktion (UG_r) auf die Minimalspeicherung gilt folgendes: die Minima werden durch die Subtraktion auf der Prozentskala zu niedrigeren Werten hin verschoben und gleichzeitig auf der Prozentskala aufgespreizt. Dabei tritt eine Vergrösserung der Standardabweichung auf. Die Aufspreizung auf der Prozentskala durch das Auseinanderrücken der Kollektivmittelwerte der Minima wird durch die Vergrösserung der Standardabweichung voll

kompensiert. Somit resultiert kein Informationsgewinn aus der Anwendung der Untergrund-Subtraktion relativ zu den Werten, die ohne Untergrund-Subtraktion erhalten werden. Dies zeigt sich auch darin, dass die Gesamtzahl der in den verschiedenen Untersuchungsserien dieser Arbeit gefundenen signifikanten Veränderungen der Minimum-Maximum-Quotienten (Dipyridamol, Dobutamin und Ergometer-Belastung gegenüber Ruhebedingungen) ohne Untergrund-Subtraktion höher ist, als bei Anwendung der Untergrund-Subtraktion.

Die Ursache hierfür liegt in der ungeeigneten Approximation des unbekannten kardialen Untergrundes durch den Untergrund-Substituenten UG_r, der sowohl hinsichtlich der Qualität als auch der Quantität nicht geeignet ist, bei der Ableitung der Minimum-Maximum-Quotienten eine bessere Bewertung der Untergrund-Überlagerung des Herzens zu liefern, als dies durch Vernachlässigung der Untergrund-Überlagerung möglich ist (siehe auch Abschnitt 5.8).

5.5 VERHÄLTNIS DER EXTRAKARDIALEN UNTERGRUND-SUBSTITUENTEN ZUR MYOKARDIALEN MAXIMALSPEICHERUNG

Anhand von zwei Normalkollektiven wurde das Verhalten der Untergrund-Maximum-Quotienten (UG/MAX_1) unter Ruhebedingungen und nach Ergometer-Belastung anhand verschiedener Untergrund-Substituenten (UG_r, UG_b, UG_m) untersucht.

Die Grösse des mit Hilfe einer 'Region of interest' gewonnenen Untergrund-Substituenten UG_r und des aus dem Mediastinum abgeleiteten Untergrund-Substituenten UG_m sind sowohl unter Ruhebedingungen als auch nach Ergometer-Belastung in guter Übereinstimmung mit den von Büll et al. (12, 15) und Hamilton et al. (4o) angegebenen Werten für die entsprechenden Parameter.

Die Übereinstimmung der mit Hilfe einer 'Region of interest' und der visuell aus dem Plotterausdruck gewonnenen parakardialen Untergrund-Zählraten darf als Hinweis darauf gewertet werden, dass die visuelle Untergrund-Auswertung die zeitlich und rechnerisch aufwendigere Untergrund-Auswertung mit Hilfe einer 'Region of interest' ersetzen kann, vorausgesetzt,

dass der Plotterausdruck ein ausreichend hohes Auflösungsvermögen für die einzelnen Zählratenintervalle besitzt.

Die parakardial (UG_r, UG_b) und mediastinal (UG_m) abgeleiteten Kollektivmittelwerte des Untergrund-Maximum-Quotienten weisen sowohl in Ruhe als auch nach Ergometer-Belastung für 45^0-LAO ausnahmslos kleinere Werte auf als für 90^0-LL. Die Differenz (1,7 %) lässt sich durch die unterschiedlichen anatomischen Verhältnisse in beiden Projektionen erklären.

Der Vergleich von zeitgleichen Aufnahmen der zweizeitigen Untersuchungen zeigt unter dem Einfluss von Dipyridamol, Dobutamin und Ergometer-Belastung einen gegenüber Ruhebedingungen verringerten Wert für den Untergrund-Maximum-Quotienten. Die Ursache dürfte in einer gegenüber dem parakardialen Gewebe überproportionalen Steigerung des myokardialen Stoffwechsels zu suchen sein. Als Mechanismen hierfür kommen, für Dipyridamol, Dobutamin und Ergometer-Belastung mit unterschiedlichem Gewicht, eine positiv inotrope Stimulation, eine erhöhte Myokardperfusion oder eine direkte Einwirkung auf die Myokardzelle in betracht.

5.6 VERÄNDERUNG DER MYOKARD-UNTERGRUND-QUOTIENTEN UNTER DEM EINFLUSS VON DIPYRIDAMOL, DOBUTAMIN UND ERGOMETER-BELASTUNG

Der Kontrast-Quotient, ein Mass für die Veränderung des Myokard-Untergrund-Quotienten unter dem Einfluss von Pharmazeutikum- bzw. Ergometer-Belastung relativ zu Ruhebedingungen wurde für das Maximum MAX_1, die Speicherungsdichte $\bar{D}$, sowie deren untergrundbereinigte Derivate anhand der ein- und zweizeitigen Untersuchungen mit Dipyridamol und Dobutamin, sowie der zweizeitigen Untersuchung mit Ergometer-Belastung berechnet.

In allen aufgeführten Versuchsreihen mit Ausnahme der einzeitigen Dipyridamol-Untersuchung zeigt sich für alle untersuchten Parameter ausnahmslos ein Kontrast-Quotient grösser eins. Die Verringerung des Kontrastes bei der einzeitigen Dipyridamol-Untersuchung dürfte bedingt sein durch eine fehlende myokardiale Speicherungszunahme bei gleichzeitiger Rück-

verteilung des ^{201}Tl aus der Peripherie und konsekutiver Erhöhung der myokardialen Untergrund-Überlagerung.

Es muss betont werden, dass ein Wert des Kontrast-Quotienten grösser eins lediglich die Voraussetzungen für die Erkennung von Anomalien des Speicherungsmusters erhöht, nicht aber zwangsläufig mit einer Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft einhergeht.

Bezüglich einer Anhebung des Kontrastes sind zwei Mechanismen erkennbar. Im ersten Fall wird diese vorwiegend über eine Reduktion der Untergrund-Speicherung hervorgerufen (Ergometer zweizeitig, Dobutamin einzeitig), während sie im zweiten Fall vorwiegend aus einer Zunahme der myokardialen ^{201}Tl-Speicherung resultiert, welche den Anstieg der Untergrund-Speicherung noch übertrifft (Dipyridamol zweizeitig, Dobutamin zweizeitig).

5.7 DIFFERENZBILD-ANALYSE ZUR DARSTELLUNG REGIONALER VERÄNDERUNGEN DES SPEICHERUNGSMUSTERS

Aus den Differenzbildern aller Untersuchungsserien ergibt sich, dass systematische regionale Veränderungen des ^{201}Tl-Speicherungsmusters durch einen Einfluss der Pharmazeutikum- bzw. Ergometer-Belastung nicht nachzuweisen sind. Die Darstellung von Speicherungsveränderungen durch Quotienten entsprechender Matrixelement-Inhalte bietet gegenüber der Darstellung durch Differenzbildung keine Vorteile. Veränderungen im Speicherungsverhalten betreffen das Myokard homogen als Ganzes, Umverteilungen treten nur in Einzelfällen auf.

Für die Beurteilung des Einflusses einer Pharmazeutikum- bzw. Ergometer-Belastung auf die Myokardanreicherung genügt eine Aufnahme je Projektion. Signifikante zeitliche Effekte in Bezug auf den Informationsgehalt der Aufnahmen sind innerhalb des untersuchten Zeitraumes (ca. zehn Minuten bis eine Stunde p.i. ^{201}Tl) nicht zu erwarten, sofern eine Latenzzeit von ca. zehn Minuten bis zur ersten Aufnahme eingehalten wird.

Neuere Untersuchungen zeigen, dass bei Umverteilungen der ^{201}Tl-Radioaktivität streng zu unterscheiden ist zwischen der Aufnahme des ^{201}Tl in die Zelle (Einstrom bzw. frühe

Umverteilung) und der Clearance aus der Zelle (Ausstrom bzw. späte Umverteilung) (6, 35, 47, 59, 73, 8o, 82).

Die ^{2o1}Tl-Clearance nach erfolgter Fixierung in der Zelle erfolgt langsam mit einer Halbwertszeit im Bereich von Stunden. Eine Beeinflussung der ^{2o1}Tl-Clearance infolge Ischämie der Zelle ist nicht nachzuweisen (35).

Infolge der aktiven Einschleusung des ^{2o1}Tl in die Zelle mit Hilfe der Na-K-Pumpe erreicht die ^{2o1}Tl-Speicherung im gesunden Myokard ihren höchsten Wert schon ca. zehn Minuten nach ^{2o1}Tl-Applikation. In temporär ischämischen Gebieten vitalen Myokards tritt nach Beseitigung der Ischämie eine rasche Zunahme der vorher reduzierten ^{2o1}Tl-Speicherung durch eine erhöhte Extraktion aus dem ^{2o1}Tl-Blutpool ein, wenn die Radioaktivität während der ischämischen Phase appliziert wird. Diese Erhöhung der ^{2o1}Tl-Speicherung bleibt bei avitalem Myokard aus (6, 47, 57, 73, 8o, 82). Aufgrund der raschen Rückbildung ischämischer Speicherungsdefekte bei Verbesserung der Substratversorgung ist es notwendig zum Nachweis temporärer Ischämien frühe Myokardszintigramme durchzuführen ($t < 1o$ Minuten). Dabei ist es ohne Bedeutung ob eine relative Substratmangelversorgung durch Pharmazeutikum-Applikation oder Ergometer-Belastung induziert wird. Für die Erfassung der frühen Umverteilung ist die ^{2o1}Tl-Applikation zum Zeitpunkt maximaler Ischämie notwendig.

5.8 MYOKARDIALER UNTERGRUND UND UNTERGRUND-SUBSTITUENTEN

Die Untersuchungen zur Approximation des unbekannten kardialen Untergrundes durch aus dem Szintigramm ableitbare Untergrund-Substituenten zeigen, dass der kardiale Untergrundbeitrag zum Myokardszintigramm interindividuell starken Schwankungen unterworfen ist und eine Approximation des kardialen Untergrundes durch einen für alle Patienten konstanten Anteil eines der untersuchten Untergrund-Substituenten keine objektivierbare Verbesserung der Untergrund-Approximation darstellt, die durch Subtraktion eines konstanten Anteiles des myokardialen Maximums als Untergrund-Substituent möglich ist.

Hieraus ergibt sich, dass für die szintimetrische Auswertung interindividueller myokardialer Parameter aus der Durchführung der Untergrund-Subtraktion kein Informationsgewinn gegenüber den Parametern ohne Untergrund-Subtraktion resultiert.

Diese Aussagen gelten in gleichem Masse für die Untersuchungen unter Ruhebedingungen als auch unter Ergometer-Belastung. Die Resultate dieser Arbeit sind in Übereinstimmung mit den von Narahara et al. (65) experimentell an Hunden gewonnenen Ergebnissen, wonach die kardiale Untergrundkomponente unter Ruhebedingungen nicht zuverlässig aus extrakardial bestimmten Untergrund-Substituenten approximiert werden kann.

Die Ursache liegt in einem stark schwankenden Verhältnis der extrakardialen Untergrund-Radioaktivität zur kardialen Untergrund-Radioaktivität. Als Ursachen sind in Betracht zu ziehen die individuellen anatomischen Gegebenheiten insbesondere des Mediastinums und der überlagernden Skeletmuskulatur, sowie die Compton-Streustrahlung des Herzens in das parakardiale Gewebe (65). Die Streustrahlung ist vor allem bei solchen Untergrund-Substitutionsverfahren von Bedeutung, die den kardialen Untergrund mittels 'Regions of interest', welche das Herz eng umfahren, approximieren.

Um bei der Untergrund-Subtraktion keinen myokardialen Zählratenbeitrag zu subtrahieren, halten Hamilton et al. (43) unter Ruhebedingungen eine Untergrund-Subtraktion von 15 - 25 % und unter Ergometer-Belastung eine solche von 1o - 2o % des myokardialen Maximums für angemessen. Die Grössenordnung des kardialen Untergrundes entspricht damit im Durchschnitt am ehesten den aus dem Mediastinum abgeleiteten Werten der Untergrund-Substituenten der Normalkollektive von ca. 29 % des Maximums (MAX_1) unter Ruhebedingungen und ca. 2o % unter Ergometer-Belastung.

6. AUSBLICK

Das nicht invasive Verfahren der ^{201}Tl-Myokard-Szintigraphie hat neben den invasiven Methoden in den letzten Jahren zunehmende Bedeutung für die Myokard-Diagnostik erlangt. Für die Durchführung einer ^{201}Tl-Szintigraphie gelten nach Mathey et al. (61) derzeit folgende Indikationen: prä- und postoperative Bestimmung von Ausmass und Lokalisation ischämischer und nekrotischer Myokardareale, Voruntersuchung vor der Koronarangiographie bei negativem EKG und Verdacht auf koronare Herzkrankheit, Kombination von koronarer Herzkrankheit mit Linksschenkelblock und Prinzmetal-Angina pectoris. Weitere Anwendungsbereiche sind die pulmonale Hypertonie, verschiedene Arten von Kardiomyopathien (ischämische und kongestive Kardiomyopathie, IHSS) sowie das WPW-Syndrom.

Neue Entwicklungsansätze in der Myokard-Szintigraphie geben Anlass zu der Hoffnung, dass sowohl Indikationsbreite als auch Aussagekraft in Zukunft erweitert bzw. verbessert werden können. Besondere Bedeutung kommt hierbei dem Problemkreis der Untergrundüberlagerung des Myokards, der Auflösung von Myokardwand und Ventrikellumen und der Erhöhung des Myokard-Untergrund-Quotienten zu.

So könnte durch die Anwendung tomographischer Verfahren, sei es durch Positronen-Szintigraphie oder durch die Anwendung spezieller Kollimatoren in Verbindung mit rechnerunterstützter Bildaufbereitung, die Übereinanderprojektion von vermindert und normal speichernden Wandarealen verringert und somit der Nachweis von Speicherungsdefekten bei gleichzeitiger Elimination der Untergrund-Überlagerung verbessert werden.

Insbesondere die Weiterentwicklung der 'Pharmako-Szintigraphie' (17) könnte durch Untergrund-Reduktion, Steigerung der globalen Radioaktivitätsanreicherung und verbesserter Diskrimination von Speicherungsdefekten zu einer Erhöhung der diagnostischen Aussagekraft führen.

Hierher gehören auch die Anstrengungen die derzeit unternommen werden um in einzeitigen Untersuchungen gleichzeitig verschiedene 'Belastungsstufen' des Myokards, z. B. Ruhe und Ergometer-Belastung, im Rahmen einer Redistributions-Analyse

darzustellen. Diese Verfahren versprechen neben der Zeitersparnis eine Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft durch die intraindividuelle Vergleichsmöglichkeit.

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit bestand in erster Linie darin methodologische Probleme der ^{201}Tl-Szintigraphie zu untersuchen. Im Hinblick darauf, dass dieses Untersuchungsverfahren noch Gegenstand intensiver Entwicklungsanstrengungen ist können endgültige Aussagen bezüglich der klinischen Wertigkeit dieser Untersuchungsmethode noch nicht getroffen werden. Dennoch lassen sich aus den Ergebnissen dieser Arbeit Tendenzen ableiten, die für eine zukünftige routinemässige ^{201}Tl-Diagnostik von Bedeutung sein werden.

Für die klinische Anwendung von grosser Wichtigkeit ist die Tatsache, dass die ^{201}Tl-Myokardszintigraphie ein risikofreies und nicht invasives Untersuchungsverfahren darstellt, welches eine Differenzierung von normalem, ischämischem und avitalem Myokard ermöglicht und das sich insbesondere bei einer zu erwartenden weiteren Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft als Voruntersuchung vor den invasiven Diagnoseverfahren der Ventrikulographie und der Koronarangiographie anbietet.

Die Reproduzierbarkeit der Szintigramme, insbesondere die Konstanz des Ortes der maximalen ^{201}Tl-Speicherung sowie deren Grösse bieten für Verlaufsbeobachtungen gute Voraussetzungen.

Auch die Erzeugung von Differenzbildern zur expliziten Darstellung belastungsinduzierter Veränderungen des myokardialen ^{201}Tl-Speicherungsmusters gegenüber Ruhebedingungen dürfte bei einer Verbesserung der Zählratenstatistik bzw. verbesserter Untergrund-Diskriminierung einen wichtigen Beitrag zur Wertigkeit dieser Untersuchungsmethode liefern.

Für einen breiten Einsatz als hinderlich ist anzusehen, dass insbesondere bei zweizeitigen Untersuchungen wie sie für die 'Pharmako-Szintigraphie' notwendig sind, ein relativ grosser zeitlicher und finanzieller Aufwand notwendig ist, der in Verbindung mit der Strahlenbelastung die Indikationsbreite dieser Untersuchungsmethode begrenzt.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit bestand darin die Veränderung von ^{201}Tl-Myokard-Szintigrammen durch den Einfluss der Pharmazeutika Dipyridamol und Dobutamin bzw. durch Ergometer-Belastung relativ zu Ruhebedingungen zu untersuchen sowie den Einfluss der myokardialen Untergrund-Überlagerung auf Qualität und Informationsgehalt der Szintigramme aufzuzeigen.

Insgesamt wurden 9o ^{201}Tl-Untersuchungen an 59 Patienten durchgeführt. 18 Patienten waren herzgesund, 3o Patienten hatten eine koronare Herzkrankheit, 5 Patienten eine Kardiomyopathie und 6 Patienten eine linksventrikuläre Hypertrophie.

Die untersuchten Problemkreise werden nachfolgend im einzelnen kurz vorgestellt.

7.1 Einzeitige und zweizeitige Untersuchungen

Die Versuchsreihen mit den Pharmazeutika Dipyridamol und Dobutamin wurden jeweils als einzeitige und zweizeitige Untersuchungen durchgeführt.

Bei der einzeitigen Versuchsreihe wurde nach Applikation des ^{201}Tl und der Aufzeichnung eines Szintigrammes unter Ruhebedingungen das Pharmazeutikum verabreicht, mit dem Ziel eine Umverteilung der ^{201}Tl-Ionen (Redistribution) entsprechend der veränderten Stoffwechsel- und Durchblutungsverhältnisse zu erreichen. Diese Umverteilung wurde durch ein zweites Szintigramm (33 - 73 Minuten p.i. ^{201}Tl) dokumentiert.

Bei den zweizeitigen Versuchsreihen wurde das myokardiale Speicherungsverhalten in zwei zeitlich getrennten Versuchsreihen mit zweimaliger Applikation von ^{201}Tl jeweils unter Ruhebedingungen als auch unter Pharmazeutikumeinfluss bestimmt.

Zielsetzung dieser Untersuchungen war es zu entscheiden, ob durch die einzeitige Untersuchung, die bezüglich Zeitaufwand und Strahlenbelastung wesentliche Vorteile gegenüber der zweizeitigen Untersuchung aufweist, Veränderungen des

Speicherungsverhaltens in gleicher Weise nachzuweisen sind.

Es konnte gezeigt werden, dass einzeitige Untersuchungen, zumindest in den hier untersuchten Zeitintervallen (ca. zehn Minuten bis eine Stunde p.i. ^{201}Tl), nicht geeignet sind einen eventuellen Einfluss auf die ^{201}Tl-Anreicherung des Myokards im Sinne einer Umverteilung nachzuweisen. Die nach Injektion des ^{201}Tl beobachtete Radioaktivitätsverteilung liess sich durch die Applikation des Pharmazeutikums nicht mehr verändern. Für die Erforschung des Einflusses von Pharmazeutika auf die ^{201}Tl-Verteilung im Myokard sind somit zweizeitige Untersuchungen erforderlich.

7.2 Maximalspeicherung, Zählratendichte und parakardialer Untergrund

Es wurde die Frage untersucht inwieweit durch Applikation von Dipyridamol und Dobutamin bzw. durch Ergometer-Belastung eine Veränderung der linksventrikulären myokardialen Speicherungsparameter, der Maximalspeicherung, der Zählratendichte sowie des parakardialen Untergrundes gegenüber den Verhältnissen unter Ruhebedingungen auftritt. Auch das Verhalten von Maximalspeicherung und Zählratendichte nach Subtraktion des parakardialen Untergrundes sowie die zeitliche Veränderung dieser Parameter wurde betrachtet.

In allen Versuchsreihen liess sich eine Speicherungszunahme für alle myokardialen Parameter nachweisen, welche sowohl innerhalb der Versuchsserien als auch innerhalb der verschiedenen Patientengruppen einer Versuchsserie unterschiedlich ausgeprägt ist. Es zeigte sich ferner, dass die Zunahme der myokardialen Speicherung unter Dipyridamol-Einfluss für Normalpatienten signifikant grösser ist (+45 %) als für Patienten mit koronarer Herzkrankheit (+18 %). In allen Versuchsreihen war die Speicherungszunahme für alle myokardialen Speicherungsparameter nach Untergrund-Subtraktion ausgeprägter als ohne Untergrund-Subtraktion.

7.3 Korrelation zwischen Maximalspeicherung und Zählratendichte

Für die Quantifizierung von Speicherungsdefekten mittels szintimetrischer Methoden wurde bisher die Maximalspeicherung des linken Ventrikels als Bezugsparameter gewählt. Anhand der Kollektivmittelwerte aller zweizeitigen Untersuchungen dieser Arbeit wurde die Frage untersucht inwieweit die Zählratendichte sowie die untergrundbereinigten Parameter von Maximalspeicherung und Zählratendichte als Bezugsparameter geeignet sind.

Es konnte nachgewiesen werden, dass zwischen Zählratendichte und Maximalspeicherung eine hoch signifikante Korrelation besteht ($p<0{,}001$).

7.4 Regionale Verteilung der Maximalspeicherung

Es wurde die örtliche Verteilung der Maximalspeicherung auf die verschiedenen Wandabschnitte des linken Ventrikels, sowie die Veränderung dieser Verteilung unter dem Einfluss von Dipyridamol, Dobutamin und Ergometer-Belastung relativ zur Verteilung unter Ruhebedingungen untersucht.

Es zeigte sich, dass die Verteilungsfunktion für den Ort der Maximalspeicherung durch ein einziges Maximum bei streng monotoner Abnahme mit zunehmender Entfernung vom Ort des Maximums der Verteilungsfunktion charakterisiert ist. Die Verteilungsfunktion ist unabhängig von der Grundkrankheit. Unter dem Einfluss von Dipyridamol, Dobutamin und Ergometer-Belastung traten keine Veränderungen im Vergleich zu Ruhebedingungen auf.

7.5 Regionale Speicherungsminima

Es wurde untersucht inwieweit durch den Einfluss von Dipyridamol, Dobutamin und Ergometer-Belastung eine Veränderung der regionalen minimalen ^{201}Tl-Speicherung, die als Prozentanteil der Maximalspeicherung angegeben wird, relativ zu

Ruhebedingungen erreicht werden kann und inwieweit Unterschiede dieser Quotienten innerhalb von Patientengruppen mit unterschiedlicher Grundkrankheit auftreten. Die Untersuchungen wurden sowohl ohne als auch mit Untergrund-Subtraktion durchgeführt, ferner wurden Normalwerte für die Minimalspeicherung erstellt.

Der an einem Normalkollektiv bestimmte Mittelwert für die Minimalspeicherung lag für die randbildenden Herzwandabschnitte des linken Ventrikels zwischen 76,7 % und 81,8 %.

Unter dem Einfluss von Dipyridamol und Ergometer-Belastung liess sich eine Tendenz zum Anstieg der Minimalspeicherung feststellen. Es konnte nachgewiesen werden, dass das alleinige Vorliegen einer Koronarstenose nicht zu einer Veränderung der Minimalspeicherung führt. Eine Reduktion der Minimalspeicherung trat nur dann auf, wenn gleichzeitig Wandbewegungsstörungen (Hypo-, Dys-, Akinesie, Aneurysma) vorlagen. Eine Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft durch Untergrund-Subtraktion liess sich nicht nachweisen.

7.6 Bestimmung des parakardialen Untergrundes

Zur Bestimmung des parakardialen Untergrundes wurden zwei Verfahren angewendet, die sich hinsichtlich Technik und Arbeitsaufwand unterschieden.

Es liess sich zeigen, dass der visuell aus dem Plotter-Ausdruck gewonnene Untergrund die gleichen Ergebnisse liefert wie der mit Hilfe einer 'Region of interest' und einem Rechenprogramm gewonnene Untergrund.

7.7 Parakardialer Untergrund und Myokardspeicherung

Der Informationsgehalt der ^{201}Tl-Darstellung des Ventrikelmyokards hängt wesentlich vom Quotienten der Myokardanreicherung zum überlagernden Untergrund ab. Es wurde die Veränderung der Quotienten aus Maximalspeicherung, Zählratendichte sowie den entsprechenden untergrundbereinigten Parametern zum

parakardialen Untergrund unter dem Einfluss von Dipyridamol, Dobutamin und Ergometer-Belastung relativ zu Ruhebedingungen untersucht. Die Grösse dieser Quotienten ist ein Mass für die rein technischen Voraussetzungen des Nachweises von Anomalien des Speicherungsmusters.

Die Ergebnisse zeigten, dass im Vergleich aller Versuchsserien die Zunahme dieser Quotienten für Ergometer-Belastung am ausgeprägtesten ist (+3o %) und somit hier die besten Voraussetzungen zur Erkennung von Speicherungsdefekten bestehen.

7.8 Differenzbild-Analyse

Um den Einfluss der kardialen Untergrund-Überlagerung zu reduzieren bzw. auszuschalten und um Veränderungen im Speicherungsmuster die durch Dipyridamol, Dobutamin und Ergometer-Belastung relativ zu Ruhebedingungen induziert werden, explizit darzustellen, wurde ein Rechenprogramm erstellt, welches es ermöglichte entsprechende Myokardszintigramme nach geeigneter Korrektur geometrisch zur Deckung zu bringen und Differenzbilder zu erzeugen.

Für alle Untersuchungsserien zeigte sich, dass regionale Veränderungen des ^{201}Tl-Speicherungsmusters im Sinne einer Umverteilung der ^{201}Tl-Ionen nur in Einzelfällen auftraten. Veränderungen des Speicherungsverhaltens betrafen im allgemeinen das Myokard homogen als Ganzes.

7.9 Myokardiale Untergrund-Substituenten

Das ^{201}Tl-Szintigramm stellt eine Superposition dar aus Myokard einerseits und Lunge, Mediastinum sowie Brustmuskulatur andererseits. Die letztgenannten Anteile werden gewöhnlich unter dem Begriff des kardialen Untergrundes zusammengefasst, der einer experimentellen Bestimmung beim Menschen nicht zugänglich ist.

Mit Hilfe eines mathematisch-statistischen Ansatzes wurde der Versuch unternommen, durch Heranziehung verschiedener

extrakardialer Untergrund-Substituenten, aus denen nach geeigneter mathematischer Aufarbeitung und Gewichtung ein hypothetischer kardialer Untergrund errechnet wurde, eine Aussage über die Zweckmässigkeit dieser Untergrund-Substitution zu treffen.

Die an Normalkollektiven unter Ruhebedingungen und nach Ergometer-Belastung gewonnenen Ergebnisse zeigten, dass der kardiale Untergrundbeitrag zum Myokardszintigramm interindividuell starken Schwankungen unterworfen ist. Eine Approximation des kardialen Untergrundes durch einen für alle Patienten konstanten Anteil eines der untersuchten Untergrund-Substituenten stellt keine objektivierbare Verbesserung der Untergrund-Approximation dar, die durch Subtraktion eines konstanten Anteiles der myokardialen Maximalspeicherung MAX_1 als Untergrund-Substituent möglich ist.

Für alle dargestellten Problemkreise wurden die Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen diskutiert, sowie weiterführende Probleme und Fragen erörtert.

8. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1 ASHBURN, W. L., H. R. SCHELBERT: Techniques for cardiac imaging. Herz 2 (1977), 123 - 129.

2 ATKINS, H. L., T. F. BUDINGER, E. LEBOWITZ, A. N. ANSARI, M. W. GREENE, R. C. FAIRCHILD, K. J. ELLIS: Thallium-2o1 for medical use. Part 3: Human distribution and physical imaging properties. J. nucl. Med. 18 (1977), 133 - 14o.

3 BAILEY, I. K., L. S. C. GRIFFITH, J. ROULEAU, W. STRAUSS, B. PITT: Thallium-2o1 myocardial perfusion imaging at rest and during exercise. Comparative sensitivity to electrocardiography in coronary artery disease. Circulation 55 (1977), 79 - 87.

4 BAILEY, I. K., J. R. ROULEAU, L. S. C. GRIFFITH, H. W. STRAUSS, B. PITT: Myocardial perfusion imaging to detect patients with single and multivessel disease. Herz 2 (1977), 135 - 137.

5 BECKER, L. C.: Effect of nitroglycerin and dipyridamole on regional left ventricular blood flow during coronary artery occlusion. J. Clin. Invest. 58 (1976), 1287 - 1296.

6 BELLER, G. A., D. D. WATSON, J. F. IRVING, G. M. POHOST: Thallium-2o1 redistribution after transient myocardial ischemia in dogs. J. nucl. Med. 19 (1978), 725.

7 BONTE, F. J., R. W. PARKEY, K. D. GRAHAM: A new method for radionuclide imaging of myocardial infarcts. Radiology 11o (1974), 473.

8 BRADLEY-MOORE, P. R., E. LEBOWITZ, M. W. GREENE, H. L. ATKINS, A. N. ANSARI: Thallium-2o1 for medical use. II: Biologic behaviour. J. nucl. Med. 16 (1975), 156 - 16o.

9 BRETSCHNEIDER, H. J.: Neue Pharmaka zur Behandlung der Koronarinsuffizienz. Dtsch. med. Wschr. 86 (1961), 1649 - 166o.

1o BRETSCHNEIDER, H. J.: Aktuelle Probleme der Koronardurchblutung und des Myokardstoffwechsels. Regensburg. ärztl. Fortbild. 1, 11 (1967), 12 - 27.

11 BUDINGER, T. F., Y. YANO, B. HOOP: A comparison of $^{82}Rb^{+}$ and $^{13}NH_3$ for myocardial positron scintigraphy. J. nucl. Med. 16 (1975), 429 - 431.

12 BÜLL, U., H. P. NIENDORF, B. E. STRAUER, B. HAST: Evaluation of myocardial function with the ^{2o1}thallium scintimetry in various diseases of the heart. Eur. J. Nucl. Med. 1 (1976), 125 - 136.

13 BÜLL, U., E. STRAUER, B. HAST: Ergebnisse der ^{2o1}Thallium-Szintimetrie des Herzens bei der koronaren Herzkrankheit. Dtsch. med. Wschr. 1o1 (1976), 1o88 - 1o92.

14 BÜLL, U., E. STRAUER, H. P. NIENDORF: Correlation of degree of lad-stenosis, myocardial motion and myocardial function with the regional thallium-2o1 uptake evaluated by a scintimetric method. Herz 2 (1977), 138 - 139.

15 BÜLL, U., B. E. STRAUER, S. BÜRGER, J. WITTE, H. P. NIENDORF: Effects of physical stress and pharmacologically induced coronary dilation on myocardial and non-myocardial ^{2o1}thallium uptake. Eur. J. Nucl. Med. 3 (1978), 19 - 27.

16 BÜLL, U., C. M. KIRSCH, J. CYRAN, H. D. BOLTE, B. LÜDERITZ: Einsatz von Einkristall-Gammakamera und Kleinrechner bei der ersten Radionuklid-Passage zur Bestimmung von Auswurffraktion und Wandbewegungen des linken Ventrikels. Fortschr. Röntgenstr. 13o (1979), 27 - 34.

17 BÜLL, U., B. E. STRAUER, S. BÜRGER: Zur Ergo- und Pharmakoszintigraphie des Myokards mit ^{2o1}Thallium. Therapiewoche (im Druck).

18 CANNON, P. J.: Radioisotopic studies of the regional myocardial circulation. Circulation 51 (1975), 955 - 963.

19 CANNON, P. J., D. H. SCHMIDT, M. B. WEISS: The relationship between regional myocardial perfusion at rest and arteriographic lesions in patients with coronary atherosclerosis. J. Clin. Invest. 56 (1975), 1442 - 1454.

2o CANNON, P. J., R. R. SCIACCA, D. L. FOWLER: Measurement of regional myocardial blood flow in man: description and critique of the method using xenon 133 and a scintillation camera. Am. J. Cardiol. 36 (1975), 783 - 792.

21 CANNON, P. J., M. B. WEISS, W. J. CASARELLA: Studies of regional myocardial blood flow: results in patients with left anterior descending coronary artery disease. Sem. Nucl. Med. 6 (1976), 279 - 3o3.

22 CAVIERES, J. D., J. C. ELLORY: Thallium and the sodium pump in human red cells. J. Physiol. 243 (1974), 243 - 266.

23 CHRISTENSON, J., I. LARSSON, S. E. SVENSSON, H. WESTLING: Distribution of intravenously injected ^{2o1}thallium in the legs during walking. Eur. J. Nucl. Med. 2 (1977), 85 - 88.

24 COHEN, H. A., M. B. BAIRD, J. R. ROULEAU, C. F. FUHRMANN, I. K. BAILEY, W. R. SUMMER, H. W. STRAUSS, B. PITT: Thallium 2o1 myocardial imaging in patients with pulmonary hypertension. Circulation 54 (1976), 79o - 794.

25 COOK, D. J., I. BAILEY, H. W. STRAUSS, J. ROULEAU, H. N. WAGNER, JR., B. PITT: Thallium-2o1 for myocardial imaging: appearance of the normal heart. J. nucl. Med. 17 (1976), 583 - 589.

26 COWLEY, M. J., H. C. COGHLAN, J. R. LOGIC: Visualisation of atrial myocardium with thallium-2o1: case report. J. nucl. Med. 18 (1977), 984 - 986.

27 DEGEORGES, M., J. C. ROUCAYROL, M. C. COMET, C. SOL, C. DUPERIER: La scintigraphie myocardiaque après injection de thallium 201 au cours de l'épreuve d'effort. Nouv. Presse méd. 6 (1977), 1631 - 1634.

28 DELIUS, W., A. WIRTZFELD, H. SEBENING, P. MATHES: Hämodynamische Wirkung von Dobutamin bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Dtsch. med. Wschr. 101 (1976), 1747 - 1751.

29 FELIX, R., J. WAGNER, W. PENSK, P. THURN, G. NEUMANN, B. HÜNERMANN, A. SCHAEDE, H. SIMON, C. WINKLER: Die Myokard-Szintigraphie mit Thallium-201 als nicht invasive Methode. Dtsch. med. Wschr. 100 (1975), 2373 - 2377.

30 FELIX, R., W. PENSKY, J. WAGNER, P. THURN, G. NEUMANN, J. P. HEDDE, H. SIMON, C. WINKLER: Zur Zuverlässigkeit der Myokardszintigraphie mit Thallium 201 - Vergleich mit der Laevokardiographie und der Perfusionsszintigraphie. Fortschr. Röntgenstr. 124, 3 (1976), 210 - 214.

31 FELIX, R., J. HEDDE, H. SIMON, J. WAGNER, A. SCHAEDE, P. THURN, C. WINKLER: Das normale und pathologische Perfusionsszintigramm. Herz 2 (1977), 130 - 132.

32 FELLER, P. A., V. J. SODD: Dosimetry of four heart-imaging radionuclides: ^{43}K, ^{81}Rb, ^{129}Cs, and ^{201}Tl. J. nucl. Med. 16 (1975), 1070 - 1075.

33 FILL, H., M. BUCHIN, P. V. HARPER: Comparison of positron tomography and scintigraphy with ^{201}Tl for delineation of the myocardium. Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung. Gasteiner Internationales Symposium. Verlag H. Egermann, Wien (1976), 465 - 473.

34 GEHRING, P. J., P. B. HAMMOND: The interrelationship between thallium and potassium in animals. J. Pharmacol. Exp. Ther. 155 (1967), 187 - 201.

35 GEWIRTZ, H., D. D. O'KEEFE, G. M. POHOST, H. W. STRAUSS, J. B. MC ILDUFF, W. M. DAGGETT: The effect of ischemia on thallium-2o1 clearance from the myocardium. Circulation 58 (1978), 215 - 219.

36 GORIS, M. G., S. G. DASPIT, P. MC LAUGHLIN, J. P. KRISS: Interpolative background subtraction. J. nucl. Med. 17 (1976), 744 - 747.

37 GOULD, K. L.: Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. I. Physiologic basis and experimental validation. Am. J. Cardiol. 41 (1978), 267 - 278.

38 GOULD, K. L., R. J. WESTCOTT, P. C. ALBRO, G. W. HAMILTON: Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. II. Clinical methodology and feasibility. Am. J. Cardiol. 41 (1978), 279 - 287.

39 HAMILTON, G. W., B. TROBAUGH, J. L. RITCHIE, K. L. GOULD: Myocardial imaging at rest and during exercise. Herz 2 (1977), 146 - 15o.

4o HAMILTON, G. W., G. B. TROBAUGH, J. L. RITCHIE, D. L. WILLIAMS, W. D. WEAVER, K. L. GOULD: Myocardial imaging with intravenously injected thallium-2o1 in patients with suspected coronary artery disease. Am. J. Cardiol. 39 (1977), 347 - 354.

41 HAMILTON, G. W., K. A. NARAHARA, G. B. TROBAUGH, J. L. RITCHIE, D. L. WILLIAMS: Thallium-2o1 myocardial imaging: characterization of the ECG-synchronized images. J. nucl. Med. 19 (1978), 11o3 - 111o.

42 HAMILTON, G. W., K. A. NARAHARA, H. YEE, J. L. RITCHIE, D. L. WILLIAMS, K. L. GOULD: Myocardial imaging with thallium-2o1: effect of cardiac drugs on myocardial images and absolute tissue distribution. J. nucl. Med. 19 (1978), 1o - 16.

43 HAMILTON, G. W., J. L. RITCHIE, D. L. WILLIAMS: Specialized computer acquisition, analysis, and display of thallium-2o1 myocardial images. In: Thallium-2o1 myocardial imaging (ed. Ritchie, J. L., G. W. Hamilton, F. J. T. Wackers), Raven Press, New York (1978), 133 - 15o.

44 HETZEL, K. R., B. R. WESTERMAN, J. L. QUINN III, S. MEYERS, V. BARRESI: Myocardial uptake of thallium-2o1 augmented with bicarbonate: concise communication. J. nucl. Med. 18 (1977), 24 - 25.

45 HÖFLING, B., A. SCHERPE, B. E. STRAUER: Kontraktilitätssteigernde Wirkung von Dipyridamol am isolierten Ventrikelmyokard. Z. Kardiol. Suppl. II (1975), 111.

46 HÖFLING, B., A. SCHERPE, B. E. STRAUER: Evidence for contractile effects of dipyridamole on ventricular heart muscle. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmakol. 293 (1976), 1o3.

47 HÖR, G., H. SEBENING, E. SAUER, J. DRESSLER, C. WAGNER-MANSLAU, I. BOFILIAS, L. LUTILSKY, H. W. PABST: Thallium-2o1 redistribution in coronary heart disease (chd). Early and delayed myocardial scans. J. nucl. Med. 18 (1977), 599.

48 KAIHARA, S., P. VAN HEERDEN, T. MIGITA, H. N. WAGNER, JR.: Measurement of distribution of cardiac output. J. Appl. Phys. 25 (1968), 696.

49 KALBFLEISCH, H., W. HORT: Die Verteilungsmuster der Koronararterien (Versorgungstypen) des menschlichen Herzens. Dtsch. med. Wschr. 1o1 (1976), 1o92 - 1o97.

5o LANDOWNE, D.: A comparison of radioactive thallium and potassium fluxes in the giant axon of the squid. J. Physiol. 252 (1975), 79 - 96.

51 LEBOWITZ, E., P. BLOCK, M. W. GREENE, R. FAIRCHILD, P. R. BRADLEY-MOORE, H. L. ATKINS, A. N. ANSARI, P. RICHARDS, E. BELGRAVE: Thallium-201 for medical use. J. nucl. Med. 16 (1975), 151 - 155.

52 LENAERS, A., P. BLOCK, E. v. THIEL, M. LEBEDELLE, P. BECQUEFORT, F. ERBSMANN, A. M. ERMANS: Segmental analysis of Tl-201 stress myocardial scintigraphy. J. nucl. Med. 18 (1977), 509 - 516.

53 LEVENSON, N. I., R. J. ADOLPH, D. W. ROMHILT, M. GABEL, V. J. SODD, L. S. AUGUST: Effects of myocardial hypoxia and ischemia on myocardial scintigraphy. Am. J. Cardiol. 35 (1975), 251 - 257.

54 LEIER, C. V., P. HEBAN, P. HUSS, C. A. BUSH, R. P. LEWIS: Dobutamine and dopamine -- comparative cardiovascular effects of maintenance doses in severe cardiac failure. Am. J. Cardiol. 41 (1978), 369.

55 LICHTE, H., H. KRIEGEL, H. SEBENING, G. HÖR, H. W. PABST, J. DRESSLER, E. SAUER: Klinische und experimentelle Untersuchungen mit ^{201}Tl zur nichtinvasiven Myokardszintigraphie. Fortschr. Röntgenstr. 124, 3 (1976), 206 - 210.

56 LICHTE, H., W. SCHMAHL, G. HÖR, W. ERHARDT, H. SEBENING, H. W. PABST: Biokinetics of thallium-201 and its clinical application for myocardial scintigraphy. First Europ. Congr. of Nucl. Med., May 12 - 15, (1976), Lausanne.

57 LICHTE, H.: Myokardszintigraphie mit ^{201}Thallium. Fortschr. Med. 95 (1977), 899 - 903.

58 LICHTLEN, P. R., H. J. ENGEL, H. HUNDESHAGEN: Regional myocardial blood flow in normal and poststenotic areas after nitroglycerin, betablockade (Atenolol), coronary dilatation (Dipyridamole), and calcium antagonism (Nifedipine). Herz 2 (1977), 81 - 86.

59 LLAURADO, J. G., J. A. MADDEN, R. C. MEADE, G. A. SMITH: Distribution of thallium-2o1 injected into rats following stress: imaging, organ to plasma uptake ratios, and myocardial kinetics. J. nucl. Med. 19 (1978), 172 - 177.

6o MASERI, A., A. L'ABBATE, A. PESOLA, C. MICHELASSI, M. MARZILLI, M. De NES: Regional myocardial perfusion in patients with atherosclerotic coronary artery disease, at rest and during angina pectoris induced by tachycardia. Circulation 55 (1977), 423 - 433.

61 MATHEY, D., R. MONTZ, P. HANRATH, W. KUPPER, N. BLEESE, P. STRITZKE, E. KRÖGER, J. KNOP, W. BLEIFELD: Reversible Myokardischämie oder irreversible Myokardfibrose? Dtsch. med. Wschr. 1o3 (1978), 1736 - 1739.

62 McKUSICK, K. A., J. BINGHAM, G. POHOST, H. W. STRAUSS: Comparison of defect detection on ungated vs gated thallium-2o1 cardiac images. J. nucl. Med. 19 (1978), 725.

63 McLAUGHLIN, P. R., R. P. MARTIN, P. DOHERTY, S. DASPIT, M. GORIS, W. HASKELL, S. LEWIS, J. P. KRISS, D. C. HARRISON: Reproducibility of thallium-2o1 myocardial imaging. Circulation 55 (1977), 497 - 5o3.

64 MUELLER, T. M., M. L. MARCUS, J. C. EHRHARDT, T. CHAUDHURI, F. M. ABBOUD: Limitations of thallium-2o1 myocardial perfusion scintigrams. Circulation 54 (1976), 64o - 646.

65 NARAHARA, K. A., G. W. HAMILTON, D. L. WILLIAMS, K. L. GOULD: Myocardial imaging with thallium-2o1: an experimental model for analysis of the true myocardial and background image components. J. nucl. Med. 18 (1977), 781 - 786.

66 NEUBAUR, J., B. E. STRAUER, D. KNOLL, H. SCHENCK, J. GIRNDT, H. LOWITZ: Die Wirkung von Dopamin auf Koronardurchblutung, Inotropie des Herzens und Nierendurchblutung. Med. Welt 26 (1975), 548 - 55o.

67 NISHIYAMA, H., V. J. SODD, R. J. ADOLPH, E. L. SAENGER, J. T. LEWIS, M. GABEL: Intercomparison of myocardial imaging agents: ^{201}Tl, ^{129}Cs, ^{43}K, and ^{81}Rb. J. nucl. Med. 17 (1976), 880 - 889.

68 NITSCH, J.: Qualitative and quantitative comparison of K- and Tl-fluxes. First Joint Meeting of the Working Groups of the European Society of Cardiology, Brighton, 22 - 25 June, 1978.

69 PACHINGER, O., P. PROBST, E. OGRIS, F. KAINDL: Quantitative ^{201}Tl-Myokardszintigraphie bei koronarer Herzkrankheit. Herz / Kreisl. 9 (1977), 310 - 315.

70 PHELPS, M. E., E. J. HOFFMAN, R. E. COLEMAN, M. J. WELCH, M. E. RAICHLE, E. S. WEISS, B. E. SOBEL, M. M. TER-POGOSSIAN: Tomographic images of blood pool and perfusion in brain and heart. J. nucl. Med. 17 (1976), 603 - 612.

71 PITT, B., H. W. STRAUSS: Combined use of thallium-201 myocardial perfusion imaging and gated cardiac blood pool imaging. Herz 2 (1977), 212 - 214.

72 POE, N. D., L. M. EBER, A. S. NORMAN, C. E. SELIN, E. N. TERAO: Myocardial images in nonacute coronary and noncoronary heart diseases. J. nucl. Med. 18 (1977), 18 - 23.

73 POHOST, G. M., L. M. ZIR, R. H. MOORE, K. A. McKUSICK, T. E. GUINEY, G. A. BELLER: Differentiation of transiently ischemic from infarcted myocardium by serial imaging after a single dose of thallium-201. Circulation 55 (1977), 294 - 302.

74 Provisional product data insert: Thallous chloride (^{201}Tl). Duphar Co., Petten, the Netherlands (1974).

75 QURESHI, S., H. N. WAGNER, Jr., P. O. ALDERSON, D. F. HOUSHOLDER, K. H. DOUGLASS, M. G. LOTTER, E. L. NICKOLOFF, M. TANABE, L. G. KNOWLES: Evaluation of left-ventricular function in normal persons and patients with heart disease. J. nucl. Med. 19 (1978), 135 - 141.

76 RIIHIMÄKI, E., O. KORHOLA, M. VALLE, M. WILJASALO, E. TÄHTI, T. KORPPI-TOMMOLA: Comparison of thallium-201 and Xe-133 as myocardial imaging agents in ischemic heart disease. First Europ. Congr. of Nucl. Med., May 12 - 15, (1976), Lausanne.

77 SCHELBERT, H. R., W. L. ASHBURN, D. M. CHAUNCEY, S. E. HALPERN: Comparative myocardial uptake of intravenously administered radionuclides. J. nucl. Med. 15 (1974), 1092 - 1100.

78 SCHELBERT, H. R., H. HENNING, P. RIGO, D. CHAUNCEY, R. A. O'ROURKE, W. L. ASHBURN: Considerations of ^{201}Tl as a myocardial radionuclide imaging agent in man. Invest. Radiol. 11 (1976), 163 - 171.

79 SCHELBERT, H., J. INGWALL, R. WATSON, W. ASHBURN: Factors influencing the myocardial uptake of thallium-201. J. nucl. Med. 18 (1977), 598.

80 SCHELBERT, H., G. SCHULER, W. ASHBURN, J. COVELL: Time course of redistribution of Tl^{201} after transient ischemia. J. nucl. Med. 18 (1977), 598.

81 SCHMAHL, W., H. LICHTE, G. HÖR, W. ERHARDT, H. KRIEGEL: Biological behaviour of Tl-201 in normal and infarcted myocardium. 7th Europ. Congr. Cardiol. Amsterdam, 20. - 25.6.1976.

82 SCHWARTZ, J. S., R. PONTO, P. CARLYLE, L. FORSTROM, J. N. COHN: Early redistribution of thallium-201 after temporary ischemia. Circulation 57 (1978), 332 - 335.

83 SHINE, K. I., A. M. DOUGLAS, N. RICCHIUTI: ^{42}K exchange during myocardial ischemia. Am. J. Physiol. 232 (1977), 564 - 570.

84 SKULSKII, I. A., V. MANNIENEN, J. JÄRNFELDT: Interaction of Tl-ions with the cation transport mechanism in erythrocytes. Biochim. biophys. Acta 298 (1973), 7o2.

85 STRAUER, B. E.: Neuere Ergebnisse zur Pathophysiologie der Koronarinsuffizienz. Internist 18 (1977), 294 - 3o2.

86 STRAUER, B. E., U. BÜLL, S. BÜRGER: Clinical studies concerning the determinants of myocardial ^{2o1}thallium uptake. Basic. Res. Cardiol. 73 (1978), 365 - 379.

87 STRAUER, B. E., S. BÜRGER, U. BÜLL: Multifactorial determination of ^{2o1}Tl uptake of the heart: an experimental study concerning the influence of ventricular mass, perfusion and oxygen consumption. Basic. Res. Cardiol. 73 (1978), 298 - 3o6.

88 STRAUSS, H. W., K. HARRISON, J. K. LANGAN, E. LEBOWITZ, B. PITT: Thallium-2o1 for myocardial imaging. Relation of thallium-2o1 to regional myocardial perfusion. Circulation 51 (1975), 641 - 645.

89 TAUCHERT, M., D. W. BEHRENBECK, J. HÖTZEL, H. H. HILGER: Ein neuer pharmakologischer Test zur Diagnose der Koronarinsuffizienz. Dtsch. med. Wschr. 1o1 (1976), 35 - 37.

9o TER-POGOSSIAN, M. M., M. E. PHELPS, E. J. HOFFMAN, N. A. MULLANI: A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT). Radiology 114 (1975), 89 - 98.

91 TURNER, D. A., W. E. BATTLE, H. DESHMUKH, M. A. COLANDREA, G. J. SNYDER, E. W. FORDHAM, J. V. MESSER: The predictive value of myocardial perfusion scintigraphy after stress in patients without previous myocardial infarction. J. nucl. Med. 19 (1978), 249 - 255.

92 TUTTLE, R. R., J. MILLS: Dobutamine. Circ. Res. 36 (1975), 185 - 196.

93 VERANI, M. S., M. L. MARCUS, M. A. RAZZAK, J. C. EHRHARDT: Sensitivity and specifity of thallium-2o1 perfusion scintigrams under exercise in the diagnosis of coronary artery disease. J. nucl. Med. 19 (1978), 773 - 782.

94 VOGEL, R. A., D. KIRCH, M. LeFREE, P. STEELE: A new method of multiplanar emission tomography using a seven pinhole collimator and an anger scintillation camera. J. nucl. Med. 19 (1978), 648 - 654.

95 WACKERS, F. J. T., J. B. v.d. SCHOOT, E. BUSEMANN SOKOLE, G. SAMSON, G. J. C. v. NIFTRIK, K. I. LIE, D. DURRER, H. J. J. WELLENS: Noninvasive visualisation of acute myocardial infarction in man with thallium-2o1. Brit. Heart J. 37 (1975), 741 - 744.

96 WACKERS, F. J. T., E. BUSEMANN SOKOLE, G. SAMSON, J. B. v. d. SCHOOT, H. J. J. WELLENS: Myocardial imaging in coronary heart disease with radionuclides, with emphasis on thallium-2o1. Europ. J. Cardiol. 4 (1976), 273 - 282.

97 WACKERS, F. J. T., R. B. J. deJONG: Darstellung des Myokards mit Thallium-2o1. Medicamundi 21 (1976), 1o3.

98 WAGNER, J., W. PENSKY, R. FELIX, A. WAHLEN, A. SCHAEDE, P. THURN, C. WINKLER: Die regionale myokardiale Perfusionsumverteilung durch koronarwirksame Pharmaka. Z. Kardiol. 65 (1976), 233 - 244.

99 WAGNER, J., R. FELIX, C. WINKLER, A. SCHAEDE: Der Einfluss von Nitraten und Koronardilatatoren auf das Myokardszintigramm. Herz 2 (1977), 181 - 185.

1oo WALSH, W., H. FILL, F. ATKINS, P. HARPER, L. RESNEKOV: Three dimensional myocardial perfusion imaging in man using shortlived $^{13}NH_4^+$. Circulation 53, 54, Supp. II (1976), 216.

1o1 WEICH, H. F., H. W. STRAUSS, B. PITT: Myocardial extraction fraction of thallium-2o1. Circulation 53, 54, SUPP. II (1976), 218.

1o2 WEICH, H., H. W. Strauss, R. D'AGOSTINO, B. PITT: Determination of extraction fraction by a double tracer method. J. nucl. Med. 18 (1977), 226 - 23o.

1o3 WEICH, H. F., H. W. STRAUSS, B. PITT: The extraction fraction of thallium-2o1 by the myocardium. Circulation 56 (1977), 188 - 191.

1o4 WILLERSON, J. T., I. HUTTON, J. T. WATSON, M. R. PLATT, G. H. TEMPLETON: Influence of dobutamine on regional myocardial blood flow and ventricular performance during acute and chronic myocardial ischemia in dogs. Circulation 53 (1976), 828 - 833.

1o5 WINBURY, M. M., B. B. HOWE, H. R. WEISS: Effect of nitroglycerin and dipyridamole on epicardial and endocardial oxygen tension - further evidence for redistribution of myocardial blood flow. J. Pharmacol. Exp. Ther. 176 (1971), 184 - 199.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. J. Lissner, der mir die Möglichkeit gab das vorliegende Thema an der Nuklearmedizinischen Abteilung der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Universität München bearbeiten zu können.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. U. Büll für die Anregung zu dieser Arbeit sowie die beständige Unterstützung und Dikussionsbereitschaft während deren Durchführung und Auswertung.

L E B E N S L A U F

Geboren:		17.12.1948 in München
Eltern:		Max Seiderer, Elektromeister Marianne Seiderer, geborene Taupp, Stenotypistin
Schulen:	1954 - 1959:	Volksschule an der Ridlerstrasse in München
	1959 - 1962:	Ludwigs-Oberrealschule in München
	1962 - 1968:	Klenze-Gymnasium in München
Abitur:	1968:	Klenze-Gymnasium in München
Studien:	1968 - 1974:	Studium der Physik an der Technischen Universität München
	1973 - 1974:	Doppelstudium der Physik an der Technischen Universität München und der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
	1974:	Diplomhauptprüfung für Physiker
	1973 - 1979:	Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
	1975:	Ärztliche Vorprüfung
	1976:	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	1978:	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	1979:	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung